

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

**Calorimetrische Untersuchungen über die Wirkung
von Chlorpromazin und pyrogenem Lipopolysaccharid
auf den Wärmehaushalt des Kaninchens bei 3
verschiedenen Umgebungstemperaturen
(13⁰C - 25⁰C - 29⁰C)**

**INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von

Wilfried Stursberg

aus Remscheid-Lüttringhausen

Marburg/Lahn 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Calorimetrische Untersuchungen über die Wirkung
von Chlorpromazin und pyrogenem Lipopolysaccharid
auf den Wärmehaushalt des Kaninchens bei 3
verschiedenen Umgebungstemperaturen

(13⁰C - 25⁰C - 29⁰C)

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Wilfried Stursberg

aus Remscheid-Lüttringhausen

Marburg/Lahn 1972



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg/Lahn am 25. Juli 1972

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof.Dr.med. H.OEPFEN

Referent : Doz. Dr.med. J.HAAN

Correferent : Prof.Dr.med. et med.dent. H.HEUSER

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553806_0005

DISPOSITION

	Seite
Einleitung	1
Hauptteil	
I. Methodik	3
II. Ergebnisse	11
1. Gegenüberstellung der Gleichgewichtswerte bei 13°C-25°C-29°C	
2. Auswirkungen der Pyrogen-Gabe	13
3. Auswirkungen der Chlorpromazin-Gabe	21
4. Auswirkungen der Kombinationsgabe von Chlorpromazin und Pyrogen	27
III. Diskussion	33
Schluß	45
Zusammenfassung	46
Literaturnachweis	
Anhang	

EINLEITUNG

1954 isolierten WESTPHAL und LÜDERITZ aus Zellwänden gramnegativer Bakterien Lipopolysaccharide, die pyrogene Eigenschaften besitzen und zur Erzeugung von Modellfieber brauchbar sind (HAAN/AIBERS 1960; HAAN/MEYER 1968; HAAN 1960).

Der Wirkungsmechanismus dieser Fieberentstehung sowie antipyretisch wirksamer Stoffe konnte so einer eingehenden Untersuchung unterzogen werden. In früheren Arbeiten sind viele Teilaspekte der Pyrese und Antipyrese untersucht worden (ATKINS 1955, 1960; BENNET u. BEESON 1953; GRANT 1953; GÖING 1960; HAAN 1960, 1963, 1968; MARCUS 1958; Mc CLOSKY 1958). Bislang fehlte jedoch eine quantitative Analyse zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe (ASCHOFF 1960, 1971; v. EULER 1963; HENSEL 1955, 1967; RUBNER 1894).

Die Bearbeitung solcher Fragen scheint besonders durch die Methodik der direkten Calorimetrie in Verbindung mit der indirekten Calorimetrie möglich zu sein.

Während ältere calorimetrische Verfahren wie das Eiskalorimeter von LAVOISIER (1793), das adiabatische Kalorimeter von ATWATER und BENEDIKT (1908), das Luftkalorimeter von RUBNER (1910) und das Wasserkalorimeter von BERTON (1934) den Nachteil großer Trägheit und umständlicher Handhabung besaßen, wurde durch die Entwicklung des Gradienten-Calorimeters von BENZINGER (1949) ein Gerät geschaffen, das hohe Empfindlichkeit und kurze Ansprechzeit mit dem Vorteil der synchronen und simultanen Registrierung verbindet. Daher wurde im Pharmakologischen Institut Lahnberge der Universität Marburg ein Calorimeter in Anlehnung an Benzinger gebaut, das eingangs skizzierte Probleme zu untersuchen gestattet.

In der vorliegenden Arbeit sollte, im Anschluß an Versuche ohne Medikamentengabe (DULLENKOPF 1970) in alleiniger und kombinierter Anwendung die Wirkung von pyrogenem Lipopolysaccharid (LPS) und Chlorpromazin (CPZ), dessen depressive Wirkung auf den Wärmehaushalt bekannt ist (OPITZ 1962, 1963; HAAN/MEYER 1968; KARREMANN u.a. 1959; KREPPEL 1964; L'ALLEMAND 1955; USINGER 1957; ULRICH 1967), untersucht werden.

Dazu wurden die Experimente bei drei verschiedenen Umgebungstemperaturen durchgeführt, in kalter Umgebung (13°C), bei Zimmertemperatur (25°C) und unter Wärmebelastung (29°C), um Auskunft über die thermoregulatorischen Reaktionen zu erhalten, die gleichzeitig eine Antwort auf die Frage nach den Temperatur-Schwellen und damit nach der zentralen Sollwertverstellung ermöglicht. Dabei stellt sich das Problem der Temperaturabhängigkeit biologisch-pharmakologischer Reaktionen, das besonderes Interesse auch für das Verständnis therapeutischer Effekte nach Arzneimittelgaben besitzt.

1. Das Calorimeter

Die direkten calorimetrischen Messungen wurden bei den vorliegenden Untersuchungen mit einem Gradientencalorimeter nach BENZINGER (1949, 1952) durchgeführt. (s. Abb. 1)

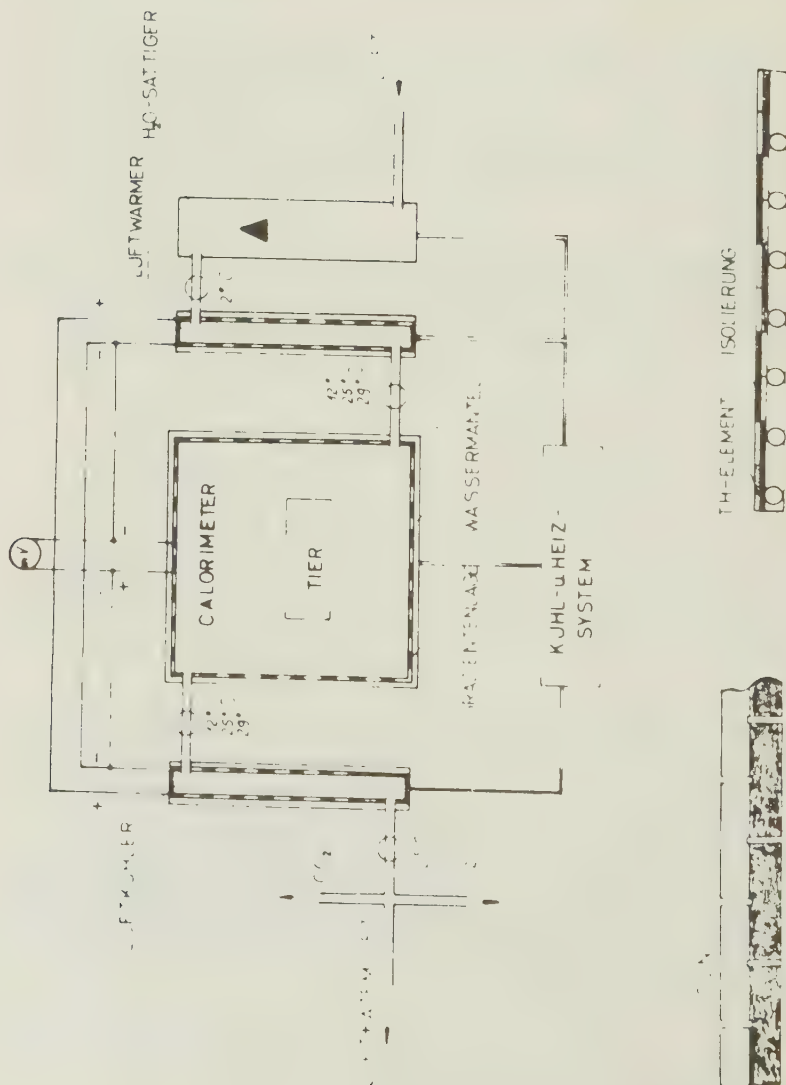
Den Meßraum stellt dabei eine Kammer aus doppelwandigen Eisenplatten von 40 x 40 x 70 cm Größe dar, bei der die vordere Platte abschraubbar war und als Zugang diente. In diese Tür hinein waren die Ausführungsbuchsen der an den Tieren angebrachten Meßfühler eingelassen.

Die Innenfläche der Wandungen waren durch Matten von Kupfer-Konstantan-Thermoelementen (sog. gradient layer) ausgekleidet, die jeweils 2,2 x 2,2 cm groß und durch 1136 Lötstellen in Serienschaltung miteinander verbunden waren. Sie ermöglichten eine genaue Messung der Wärmeabgabe durch Strahlung, Konvektion und Konduktion.

- Die der Außenwandung anliegenden Lötstellen waren von denen dem Innenraum zugewandten durch Glasfasermatten getrennt, so daß beim Auftreffen eines Wärmestromes ein Temperaturgradient an dieser Matte zwischen den beiden Lötstellen entstand und als thermoelektrisches Potential auf einem Millivolt-Schreiber gemessen werden konnte.

Ein Wasserkreislauf zwischen den doppelwandigen Platten der Kammerwände, der durch 9 Pumpen aus einem temperaturkonstanten Wasserspeicher gespeist wurde, sorgte für eine genaue Bezugstemperatur der Thermoelement-Matten und gleichzeitig für die aktuelle Versuchstemperatur in der Kammer, die somit durch Veränderung der Wassertemperatur auf einen beliebigen Wert zwischen 10°C und 40°C eingestellt werden konnte.

Abb. 1 Aufbau des Gradienten-Calorimeters



Zur Isolierung der Kammer und des Wasserkreislaufes gegen die Raumtemperatur waren Styropor-Platten von 10 cm Stärke angebracht worden.

2. Der Luftdurchfluß

Bevor die Luft mit einer Pumpe der Fa. Hartmann und Braun in die Kammer geleitet wurde, mußte sie 2 Vorkammern passieren. In der ersten wurde sie bei 2°C mit Wasserdampf gesättigt. Diese Temperatur wurde ebenfalls mittels eines Wasserkreislaufes, der an ein Kühlsystem angeschlossen war, konstant gehalten. In der zweiten Vorkammer wurde die Luft auf die in der Calorimeter-Kammer herrschende Temperatur erwärmt und gelangte dann erst in die Kalorimeter-Kammer.

Nach Passage der Hauptkammer strömte die Luft durch eine nachgeschaltete Kammer, in der sie wieder auf 2°C abgekühlt wurde. Die beiden Nebenkammern waren auch durch Thermoelement-Matten ausgekleidet und elektrisch so gegeneinander geschaltet, daß im Ruhezustand keine Potentialdifferenz bestand. Erst bei Belastung des Systems durch die feuchte Wärmeabgabe des Versuchstieres trat in der kalten Kammer Kondensationswärme auf, die sich als positiver Ausschlag im elektrischen System nachweisen ließ.

Bei Vorversuchen hatte sich eine Strömungsgeschwindigkeit von 10 l/Min als günstig für eine ausreichende O_2 -Versorgung, keine starke CO_2 -Anreicherung und eine möglichst konstante Luftfeuchtigkeit um 50 % der relativen Feuchte erwiesen (Dullenkopf 1971), da bei niedrigeren Strömungswerten ein Wärmestau in der Kammer beobachtet werden konnte. Bei größeren Strömungsgeschwindigkeiten bestand die Gefahr einer nicht vollständigen Registrierung der Wärme

3. Die Registrierung

Die an den Lötstellen der über 2000 Thermoelementen entstandenen thermoelektrischen Potentiale wurden über eine Verstärker- und Gegenspannungsanlage auf einen 4-Kanal-Schreiber, den Micrograph BD 2 der Firma Kipp und Zonen, geschaltet. Dabei zeichnete der erste Kanal die feuchte Wärmeabgabe, der zweite die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung und der dritte die gesamte Wärmeabgabe (Summe von Kanal 1 und 2) auf. Als zusätzliche Kontrolle des ganzen Systems war der 4. Kanal mit einem Thermoelement verbunden, das zur Kontrolle der Kammerinnentemperatur diente.

Die erzielten Meßdaten wurden alle 12 " registriert. Die Eichung des Calorimeters wurde mit einem elektrischen Widerstand vorgenommen, der in die Mitte der Kammer gehängt und über ein stabilisiertes Netzgerät bei konstanter Stromstärke mit einer unterschiedlichen, definierten Spannung beschickt wurde.

Es ergab sich dabei, daß bei 11°C-Wassertemperatur in der Kammer eine Temperaturzunahme von 2,4°C auftrat und bei 29°C Wassertemperatur von 0,8°C, was bei der späteren Versuchsauswertung berücksichtigt wurde.

Nach der Formel $P = U \times \frac{U}{R}$ wurde die Empfindlichkeit des Gerätes in Watt angegeben. Nach dem elektrischen Wärmeäquivalent konnten dann die Veränderungen der Wärmeabgabe in Kcal/kg h oder Kcal/Oberfläche xh errechnet werden. Es ergab sich, daß ein Skalenteil auf dem Registrierstreifen 0,00824 Watt entsprach.

4. Indirekte Calorimetrie

Zur Messung der CO_2 -Produktion der Versuchstiere wurde ein Medizinischer Uras (Meßbereich 0 - 1% CO_2) der Fa. Hartmann und Braun benutzt, der mit einer Pumpe einen Teil der aus dem Kalorimeter ausströmenden Luft ansaugte und durch das Prinzip der Ultrarotabsorption den CO_2 -Gehalt bestimmte. Da keine O_2 -Messung durchgeführt werden konnte, wurde die Wärmebildung der Versuchstiere aus der CO_2 -Produktion mit einem angenommenen mittleren RQ von 0,85 berechnet.

5. Temperaturmessung

Zur Messung der Rektaltemperatur (t_R), Ohrtemperatur (t_O) und Hauttemperatur (t_H) wurden Kupfer-Konstantan-Thermoelemente benutzt. Die Vergleichs- und Bezugschlötstellen befanden sich in einem speziell von Dr. Ing. MUELLER angefertigten Vergleichspunkt-Thermostat, der konstant auf $35,3^\circ\text{C}$ eingestellt war. Die andere Lötstelle wurde, als Rektalsonde ausgebildet, 5-10 cm tief in das Rektum eingeführt und an der Schwanzwurzel fixiert; die Ohrsonde wurde in das eingerollte Ohr gelegt und ebenfalls mit Heftpflaster fixiert. Die Hautelektrode wurde an die seitliche dorsale Thoraxwand in Zwerchfellhöhe angelegt, (SCHWARZMANN 1961) nachdem diese Stelle rasiert und mit Pilca-Enthaarungscreme der Fa. Olivin völlig enthaart worden war.

6. Atemfrequenz-Messung

Um die Atemfrequenz messen zu können, wurde an eine individuell anpaßbare Kopfmaske ein NTC-Widerstand angebracht. Dieser Widerstand registrierte die bei der Ausatmung auftretende leichte Erwärmung des Expirationsstromes als elektrischen Impuls. Die entstandenen Impulse wurden

über einen Verstärker in einen Pulsfrequenzmesser der Fa. Hellige, Programm 19, geleitet und nach Integration registriert.

7. Herzfrequenz-Messung

Die Herzfrequenz wurde durch EKG-Ableitung bestimmt und über ein Eka-Puls-Gerät der Fa. Hugo-Sachs-Elektromik zusammen mit den anderen vom Tier abgeleiteten Meßdaten auf dem Philips-24-Kanal-Punkte-Drucker PR 3500 fortlaufend registriert.

9. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden von August 1970 bis Mai 1971 durchgeführt. Dazu wurden mischrassige Kaninchen im Alter zwischen drei und neun Monaten, deren Gewichte zwischen 2200g und 4150g lagen, mit einem mittleren Gewicht von 3190g benutzt. Die Tiere waren bei 22°C in Einzelboxen untergebracht. Die Ernährung bestand aus Trockenfutter (Solanin-Mischfutter) und Wasser aus Trinkflaschen. Während der Versuche bestand für die Tiere keine Möglichkeit der Nahrungsaufnahme.

10. Versuchsbedingungen

Da es sich bei Vorversuchen herausgestellt hatte, daß das Regulationsvermögen der Tiere oberhalb von 30°C-Umgebungstemperatur schnell abnahm, wurde als Hitzebelastung eine Temperatur von 29°C gewählt. Zur Erzeugung eines Kältereizes zeigte sich eine Umgebungstemperatur von 13°C als wirksam, so daß die Versuche bei 13°C - 25°C - 29°C durchgeführt wurden.

11. Versuchssubstanzen

Zur Fiebererzeugung wurde ein hochgereinigtes Lipopolysaccharid aus *Salmonella abortus equi* benutzt, das in 0,9%iger Na-Cl-Lösung intravenös mit einer Dosis von 1 µg/kg appliziert wurde. Als Antipyretikum wurde Chlorpromazin-Substanz (Bayer) zu jedem Versuch frisch in physiologischer Kochsalz-Lösung gelöst und intravenös mit einer Dosis von 2 mg/kg verabfolgt.

12. Versuchsdurchführung

Um die Wirkung von Chlorpromazin, Pvrogen und der Kombinationsgabe beider Medikamente zu testen, wurden pro Medikament und Temperaturbedingung 8 Experimente durchgeführt, was eine Gesamtzahl von 72 Versuchen ergab. Die Versuche fanden sowohl tagsüber als auch nachts statt. Dadurch war die Möglichkeit gegeben, bei der Mittelwertbildung die tagesrhythmischen Schwankungen der Tiere (HENSEL 1955, 1967) zu nivellieren und auszuschalten. Es standen 12 Versuchstiere zur Verfügung, so daß jedem Tier nach einem Versuch eine Ruhepause von mindestens 6 Tagen ermöglicht werden konnte, womit die Gefahr einer Toleranzbildung oder einer toxischen Kumulationswirkung eines Medikamentes oder die einer Überbelastung durch zu häufigen Kälte- oder Wärmestress ausgeschaltet war.

Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere gewogen und die Dosis der zu testenden Pharmaka pro kg Körpergewicht berechnet. Kranke oder verletzte Tiere wurden ausgewechselt, um eine Verfälschung der Versuchsergebnisse zu vermeiden.

Die Calorimeter-Anlage lief 1/2 h ohne Versuchstier, um die Ausgangs- und Gleichgewichtswerte exakt festzulegen und die Nullwerte für jeden einzelnen Versuch erneut zu bestimmen. Es wurde außerdem vor jedem Versuch der

CO₂-Analysator sowie der Herzfrequenz- und Atemfrequenzmesser geeicht, da diese elektronischen Meßgeräte einer gewissen Schwankung unterlagen. Durch eine tägliche Wiedereinjustierung der Nullwerte war eine einheitliche Bewertung der Versuchsergebnisse möglich.

Nachdem den Tieren der NTC-Widerstand, die EKG-Elektroden und die Temperatursonden angelegt waren, wurden zunächst diese Werte bei normaler Raumtemperatur registriert. Während dieser Zeit befanden sich die Kaninchen bereits in einem Spezialkäfig (13 x 12 x 43 cm), in dem sie während der ganzen Versuche gehalten wurden. Dieser Käfig erlaubte eine ungehinderte Wärmeabgabe nach allen Seiten.

Bei den Versuchen von DULLENKOPF (1971) und bei eigenen Vorversuchen hatte sich herausgestellt, daß erst 90-120 Minuten nach Einbringen der Tiere im Calorimeter konstante Werte erreicht waren. Dieser Zustand ist notwendig, um eine exakte und einheitliche Grundlage zur Beurteilung der späteren Medikamenteneffekte zu haben.

Mit diesen Gleichgewichtswerten sind noch keine Grundumsatzwerte erreicht, jedoch reichen diese gleichbleibenden Meßdaten aus, um eine Medikamentenauswirkung feststellen und beurteilen zu können.

Somit konnte nach Erreichen dieses Gleichgewichtszustandes - 120 Minuten nach Versuchsbeginn - das Medikament durch eine Dauerkanüle in die Ohrvene injiziert werden.

Da eine erfaßbare Wirkungsdauer der Medikamente zwischen 4 und 6 Stunden zu erwarten war (HAAN 1960, 1963; NITZ 1971), konnte eine Versuchsdauer von 6 Stunden als ausreichend erachtet werden. Nach Versuchsende wurden nochmals die Gleichgewichtswerte kontrolliert und Ab-

weichungen von den Ausgangswerten festgehalten.

13. Versuchsauswertung

Bei jedem Temperaturzustand wurden jeweils 8 Versuche mit einem Medikament durchgeführt. Nach Umrechnung der Versuchsergebnisse mittels der vorher angefertigten Eichkurven und -tabellen in reale Werte konnten diese tabellarisch erfaßt und zeichnerisch dargestellt werden. Von den 8 Werten jeder Meßgröße wurde dann das arithmetische Mittel errechnet und die Streuung bestimmt.

$$\text{Formel : Streuung} = \pm \sqrt{\frac{(M-x_1)^2 + (M-x_2)^2 + \dots + (M-x_n)^2}{n-1}}$$

Da der bei den Grundlagenuntersuchungen von DULLENKOPF (1971) benutzte O_2 -Analysator für diese Versuchsserie nicht zur Verfügung stand, mußten die indirekten-calorimetrischen Werte rein rechnerisch dargestellt werden, denn erst der Vergleich der direkten calorimetrischen Ergebnisse (Wärmeabgabe) mit den indirekten errechneten Werten (Wärmebildung) erlaubt eine grundlegende Aussage.

Deshalb mußte ohne eine genaue O_2 -Bestimmung ein mittlerer RQ von 0,85 angenommen werden, um aus der fortlaufend registrierten CO_2 -Abgabe ein Maß für die entstandene Wärmeproduktion der Tiere zu finden.

Die direkt gemessene Wärmeabgabe konnte dann anschließend sowohl pro kg Körpergewicht als auch pro m^2 Oberfläche berechnet werden, wobei die Werte/Oberflächeneinheit deshalb errechnet wurden, weil sie einen genaueren und besser vergleichbaren Maßstab für die Beurteilung des Stoffwechselgeschehens liefern (HENSEL 1955).

ERGEBNISSE

1. Gegenüberstellung der Gleichgewichtswerte vor Injektion der Medikamente bei 13°C-25°C-29°C Umgebungstemperatur (Abb. 2)

Die Bedeutung und die Auswirkung der Thermoregulationsmechanismen beim Kaninchen wird bei der Gegenüberstellung der registrierten Gleichgewichtswerte vor der Injektion deutlich. Aus den Kurvenverläufen, sowie aus Vorversuchen wird außerdem ersichtlich, daß sich Tiere nach 2 Versuchsstunden an die Umgebungstemperatur adaptiert hatten und somit die dargestellten Werte bei Zimmertemperatur, Kältebelastung und Wärmebelastung als Ausgangswerte angesehen werden können.

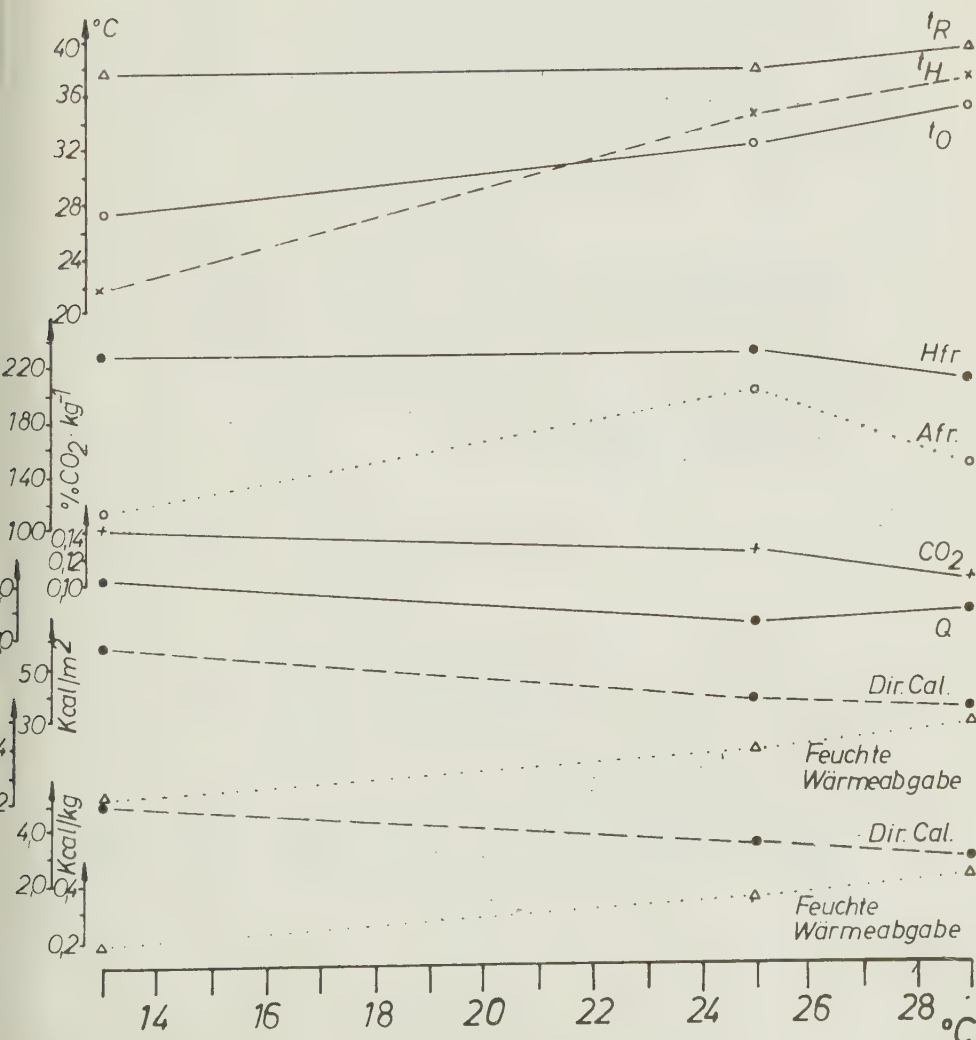
Nimmt man die Rektaltemperatur als Maßstab für die Wirksamkeit der thermoregulatorischen Maßnahmen, so zeigt die graphische Darstellung deutlich, daß die Regelbreite der Thermoregulation in der Kälte größer ist als in der Wärme.

Dies wird zunächst durch eine Drosselung der peripheren Durchblutung erreicht, was aus den t_H - und t_O -Werten deutlich wird, worauf aber auch die Verminderung der Herz- und Atemfrequenz hinweist. Dazu kommt noch eine entscheidende Steigerung der Wärmebildung, wie die CO_2 -Abgabe-Werte deutlich machen. Ein leichtes Absinken der Kerntemperatur kann allerdings nicht verhindert werden, da auf Grund des bestehenden Temperaturgefälles zwischen Tier und Umgebung ein deutlich vermehrter Wärmeabfluß eintritt (Gesamtwärmeabgabe).

Die Ursache für die deutliche Steigerung der Kerntemperatur unter Wärmebelastung ist darin zu suchen, daß der

Abb.2 Gegenüberstellung der Ausgangswerte (2h n.V.)
in Abhängigkeit von der Umgebungs-
temperatur

(13°C ; 25°C ; 29°C)



Unterschied zwischen den drei gemessenen Temperaturwerten so gering wird, daß die Differenz zwischen Körperkern und Körperschale nicht ausreicht, die überschüssige Wärme abzuführen, weil die Differenz zu t_u deutlich geringer ist. Daher ist die Gesamtwärmeabgabe deutlich vermindert. Auch die Einschränkung der Wärmebildung (CO_2 -Produktion) genügt nicht, die Rektaltemperatur konstant zu halten. Erst nach Erhöhung der Rektaltemperatur wird ein Gleichgewichtszustand erreicht. Die Thermoregulationsmechanismen sind noch wirksam genug, die erhöhte Kerntemperatur zu halten. Einen Bestandteil dieses Regulationsmechanismus stellt die feuchte Wärmeabgabe dar. Ihr Kurvenverlauf steigt parallel zu dem der Atemfrequenz an und demonstriert deren Bedeutung neben den Veränderungen der Haut- und Ohrtemperatur für die Temperaturregulation.

Durch Beobachtung der Veränderungen unter Medikamenteneinfluß soll versucht werden, Rückschlüsse auf die Wirkungsweisen und die Angriffspunkte der applizierten Pharmaka zu ziehen, und geprüft werden, ob deren Wirksamkeit bei unterschiedlichen Temperaturzuständen gesteigert oder vermindert wird.

2. Auswirkungen der Injektion von 1 μ g/kg Pyrogen i.v.

a- Versuchsergebnisse bei 25°C - Umgebungstemperatur (Abb.3)

Bei Zimmertemperatur zeigte die Mittelwertskurve der Rektaltemperaturen aus 8 Versuchen eine eingipfelige Fieberkurve mit einem geringfügigen Plateau zwischen 1 1/2 und 2 h, d.h., der Fieberanstieg wurde zu diesem Zeitpunkt im Mittel flacher. Das Maximum der Kerntemperatur-Zunahme wurde nach 3 1/2 h erreicht. Nach dem folgenden Wiederabfall war die Rektaltemperatur bei Versuchsende immer noch um 0,3°C erhöht.

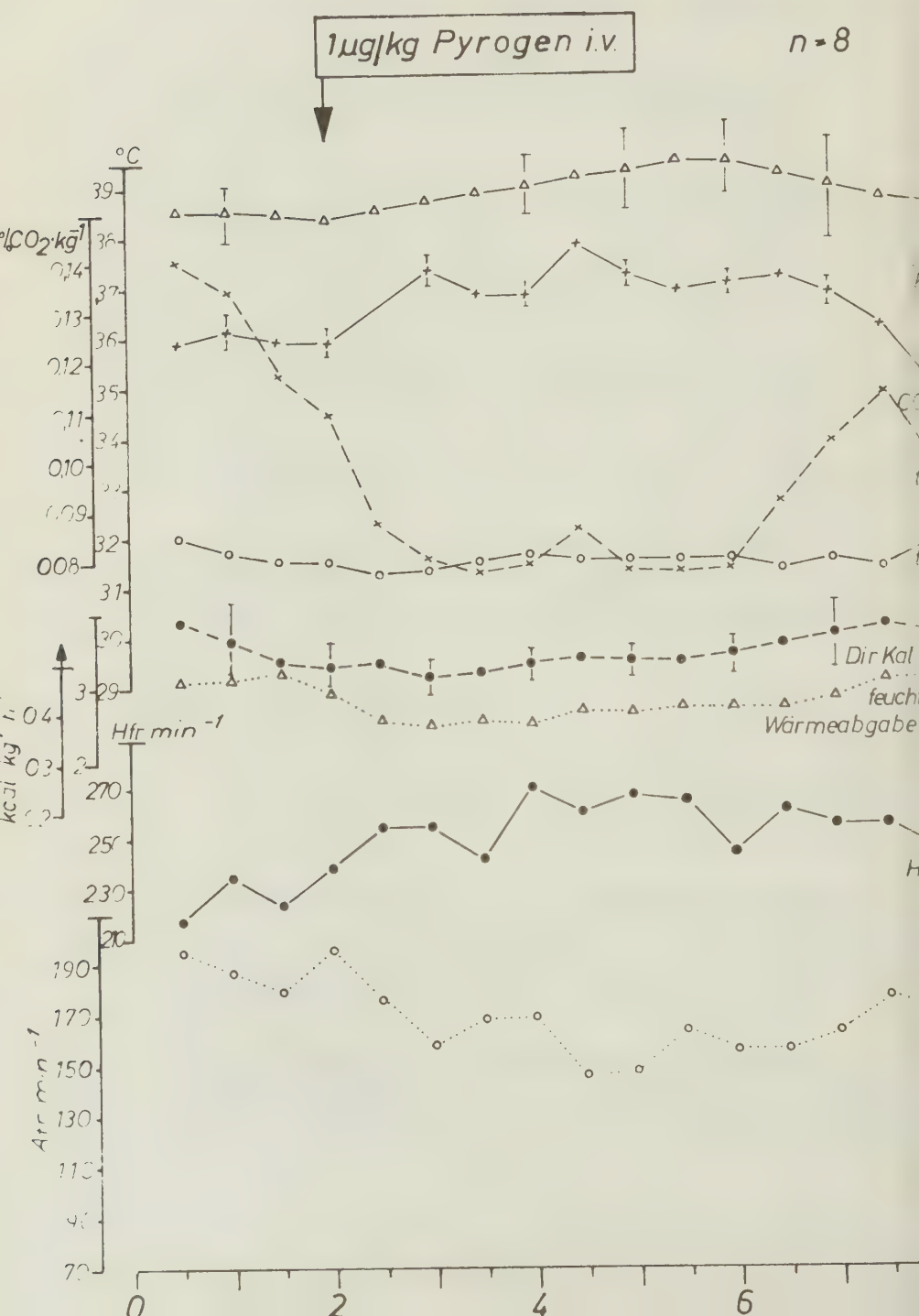
Während die Hauttemperatur nur geringfügige Veränderungen aufwies, die enge Beziehungen zur Rektaltemperatur erkennen ließen, traten bei der Ohrtemperatur deutliche Veränderungen auf. Nach Pyrogen-Injektion war ein signifikanter Abfall feststellbar, der bei 1 1/2 und 4 h p.I. minimale Werte erreichte.

Die Zeitgleichheit dieser Minima mit den Maxima der Rektal- und Hauttemperatur deutete an, daß die Steigerung der Kerntemperatur u.a. auf einer Drosselung der peripheren Durchblutung basierte, was in der Abnahme der Ohrtemperatur seinen Ausdruck fand.

Ein weiteres Charakteristikum im Temperaturverhalten des Ohres waren Entfieberungsanstiege, die 3 h und 5 1/2 h nach Injektion am höchsten waren. Dadurch stellte sich der Verlauf der Ohrtemperatur biphasisch dar.

Die Wärmebildung stieg ebenfalls in zwei Phasen an, wobei deutliche Maxima bei 1 h und 2 1/2 h zu verzeichnen waren. Erst in den letzten 90 Versuchsminuten zeigte

Abb.3 Ergebnisse der Pyrogen-Gabe bei 25°C



sich ein Wiederabfall der CO_2 -Abgabe, der bis unter die Ausgangswerte reichte,

Durch die Pyrogen-Injektion wurde also eine Stoffwechselsteigerung hervorgerufen, die erst in der abschließenden Entfieberungsphase nachließ.

So lassen sich die Anstiege der Rektaltemperaturen sowohl durch die Veränderungen in der Wärmeabgabe (Abfall der Ohrtemperatur) als auch durch Verminderung der Wärmebildung (Unterschiede in der CO_2 -Abgabe) erklären.

Des weiteren waren Auswirkungen des Pyrogens auf die Atem- und Herztätigkeit der Versuchstiere feststellbar. Nach Applikation der fiebererzeugenden Lipopolysaccharide stellte sich ein sofortiger Abfall der Afr. dar, der sich mit unterschiedlicher Steilheit vollzog und 2 1/2 h anhielt.

Diesem durch LPS hervorgerufenen Abfall folgte ein stufenweiser Niederranstieg bis zum Versuchsende, wobei die gemessenen Frequenzen die Ausgangswerte nicht wieder erreichten.

Dem Abfall der Afr. stand ein Anstieg der Hfr. gegenüber, der zu 3 deutlichen Maxima bei 30, 120 und 270 Minuten führte, die von deutlichen Verminderungen der Herztätigkeit zwischen der 60. und 90. und der 210. und 240. Minute unterbrochen wurden. In den letzten 90 Minuten wurde eine Abnahme der Herztätigkeit bis zu den Ausgangswerten sichtbar.

Während die feuchte Wärmeabgabe eine synchron zur Atmung ablaufende einphasige Kurve zeigte, der nach anfänglich abfallender Tendenz ein stufenweiser Wiederanstieg in der 2. Versuchshälfte folgte, sank die

Gesamtwärmeabgabe nach anfänglich leichtem Anstieg zwischen der 30. und 60. Minute ab. Erst danach wurde eine steigende Tendenz sichtbar, die zu einem Maximum nach $5 \frac{1}{2}$ Versuchsstunden führte.

b. Versuchsergebnisse bei einer Kältebelastung
von 13°C (Abb. 4)

Unter Kältebelastung zeigte sich bei den Versuchsergebnissen ein völlig anderes Bild als bei Zimmertemperatur. Schon die Gleichgewichtswerte bei Injektion lagen deutlich unter den Ausgangswerten der 25°C-Testserie. Auch die Lipopolysaccharidgaben führten weder zu den erwarteten Temperaturzunahmen noch zum Ansteigen der Kreislaufwerte und der calorimetrischen Daten, da die fiebererzeugenden Wirkungen der Lipopolysaccharide durch den Kältestress unterdrückt wurden.

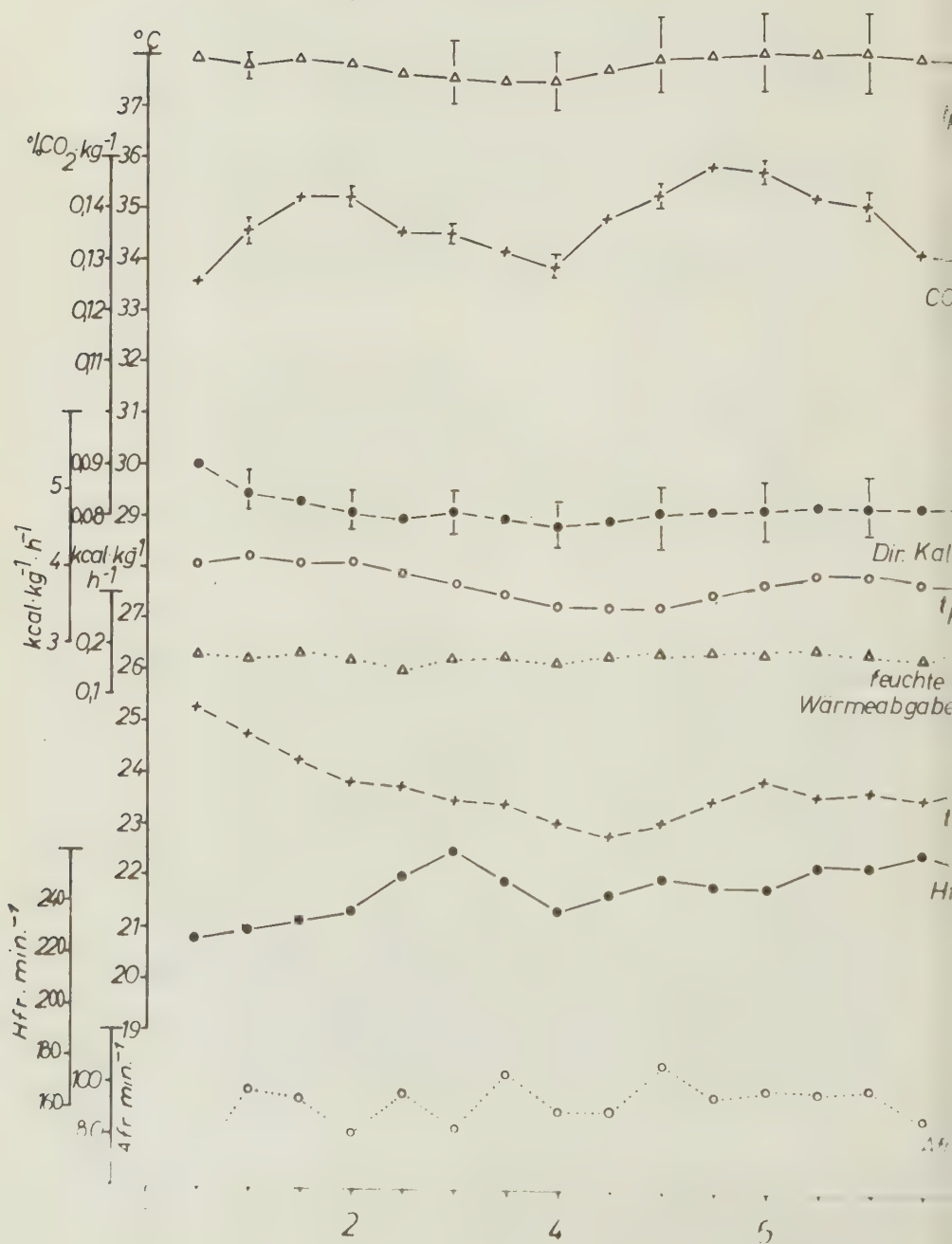
Die Rektaltemperatur fiel nach Medikamentengabe ab und erreichte 2 h nach der Injektion Minimalwerte. Erst danach setzte ein eingipfliger Fieberverlauf ein, wobei die Meßdaten erst nach 3 1/2 h die Ausgangswerte wieder erreichten und 4 1/2 h nach der Injektion zu einem geringfügigen Fiebermaximum führten.

Die an der Haut gemessenen Temperaturveränderungen verliefen synchron zu den Veränderungen im Körperkern. Auf Grund der kalten Umgebungstemperatur wurde das Temperaturgefälle zwischen Körperkern und Körperschale größer. Daher verlief die Hauttemperatur auf einem niedrigeren Temperaturniveau im Vergleich zu den warmen Außentemperaturbedingungen.

Die Ohrtemperatur zeigte keine regulativen Änderungen im Sinne eines Fieberanstieges, sondern verhielt sich ähnlich wie die Haut- und Rektaltemperatur. Die Temperaturabnahme vollzog sich über 2 1/2 Stunden. Nach dem Wiederanstieg in den darauffolgenden 90 Minuten blieb die Ohrtemperatur auf stationären Werten.

Abb. 4 Ergebnisse der Pyrogen-Gabe bei 11°C

1 μ g/kg Pyrogen i.v.

 $n = 8$ 

1

CC

Dir. Kal

feuchte

Wärmeabgabe

Hi

24

Die Ursache für dieses Temperaturverhalten der Kerntemperatur schien in der Wärmebildung zu liegen, da die gemessenen CO_2 -Werte ebenfalls in den ersten beiden Stunden stark abfielen und zwischen der 120. und 210. Minute erst zu einem Wiederanstieg über die Ausgangswerte und zu einem Maximum bei 3 1/2 h führten.

Auffallend war, daß diese allgemein abfallende Tendenz für die feuchte Wärmeabgabe nicht zutraf. Dort begann bereits 30 Minuten nach der Injektion ein geringgradiger Anstieg, der bis Versuchsende andauerte. Dieser Verlauf war insofern bemerkenswert, als bei 25°C ein sofortiger Abfall der feuchten Wärmeabgabe nach der LPS-Injektion eintrat, der viele Stunden anhielt und erst zu Versuchsende aufgehoben wurde.

Übereinstimmende Ergebnisse bei 25°C und 13°C erbrachten die Meßdaten der Herzfrequenz. Auch in kalter Umgebung verursachte die LPS-Gabe einen sofortigen Frequenzanstieg, der nach kurzem Wiederabfall zu einer langsam ansteigenden Frequenzrate bis zum Versuchsende führte.

Da die Atemfrequenzwerte bei Injektion bereits tiefe Werte anzeigten, war nach Applikation des Pharmakons kein Abfall mehr zu erwarten. Die Werte blieben mit geringen Schwankungen stationär und spiegelten lediglich eine leicht ansteigende Tendenz wieder.

Die Herzfrequenz zeigte in der ersten Stunde nach der Injektion einen deutlichen Abfall, der durch einen nachfolgenden Wiederanstieg auf die Ausgangswerte wieder ausgeglichen wurde. In der restlichen Versuchszeit waren nur Schwankungen um diese Ausgangswerte zu beobachten.

Auswirkungen auf die Atemfrequenz konnten erst in den letzten beiden Versuchsstunden festgestellt werden, in denen nach einem nahezu konstanten Verlauf ein plötzlicher Abfall und Wiederanstieg der Frequenzrate beobachtet wurde.

Bezeichnend für die Testergebnisse unter Wärmebelastung schienen die auffallend schnellen Veränderungen bei t_0 , t_H , CO_2 -Abgabe und Hfr. in den ersten 30 Versuchsminuten zu sein und die stärkere Reaktion der wärmeabgebenden Mechanismen in der Entfieberungsphase gegenüber den 25°C -Ergebnissen.

Zusammenfassung der Pyrogen-Ergebnisse

Bei einem Vergleich der 3 Testreihen fielen die erheblichen Auswirkungen der unterschiedlichen Umgebungstemperaturen auf die pyrogene Wirkung der verabreichten Lipopolysaccharide auf. Von kalter nach warmer Umgebung war eine Reaktionsbeschleunigung und Effektverstärkung bei t_R und t_0 feststellbar, was in einer Zunahme der Amplitudengröße und einem früheren Eintritt der typischen Minima und Maxima deutlich wurde.

Nur bei der CO_2 -Abgabe war eine von $13^\circ C$ und $25^\circ C$ abnehmende Amplitudengröße feststellbar, was auf eine Verminderung der Stoffwechselveränderungen bei steigenden äußeren Temperaturzuständen hindeutete.

Auch die Gesamt-Wärmeabgabe ließ zwar eine Verminderung der Werte von kalter zu warmer Umgebung erkennen, aber die regulativen Änderungen nahmen zur warmen Seite beträchtlich zu.

3. Auswirkungen der Injektion von 2 mg/kg
Chlorpromazin i.v.

a- Versuchsergebnisse bei 25° C - Umgebungstemperatur
(Abb.6)

Zeichneten sich die Effekte nach der Pyrogen-Injektion erst nach einer gewissen Latenz-Periode ab, so ist die sofortige Veränderung der Meßdaten nach der Chlorpromazin - Injektion (CPZ - Inj.) als eins der auffallendsten Merkmale dieses Pharmakons in dieser Testserie hervorzuheben, besonders die starken Veränderungen der Ohrtemperatur (Zunahme um über 3° C in 30 Minuten) und der Atemfrequenz (Abnahme um über 100 Az/Min im gleichen Zeitraum) .

Während eine Kompensation dieser initialen Veränderungen nach weiteren 90 Minuten fast völlig erreicht wurde und erst nach 1 1/2 - stündiger Plateaubildung ein erneuter Anstieg der t_0 auf höhere stationäre Werte zu registrieren war, vollzog sich der Ausgleich der starken initialen Verminderung der Afr. nur teilweise, so daß insgesamt eine deutliche Verminderung der Afr. zu beobachten war.

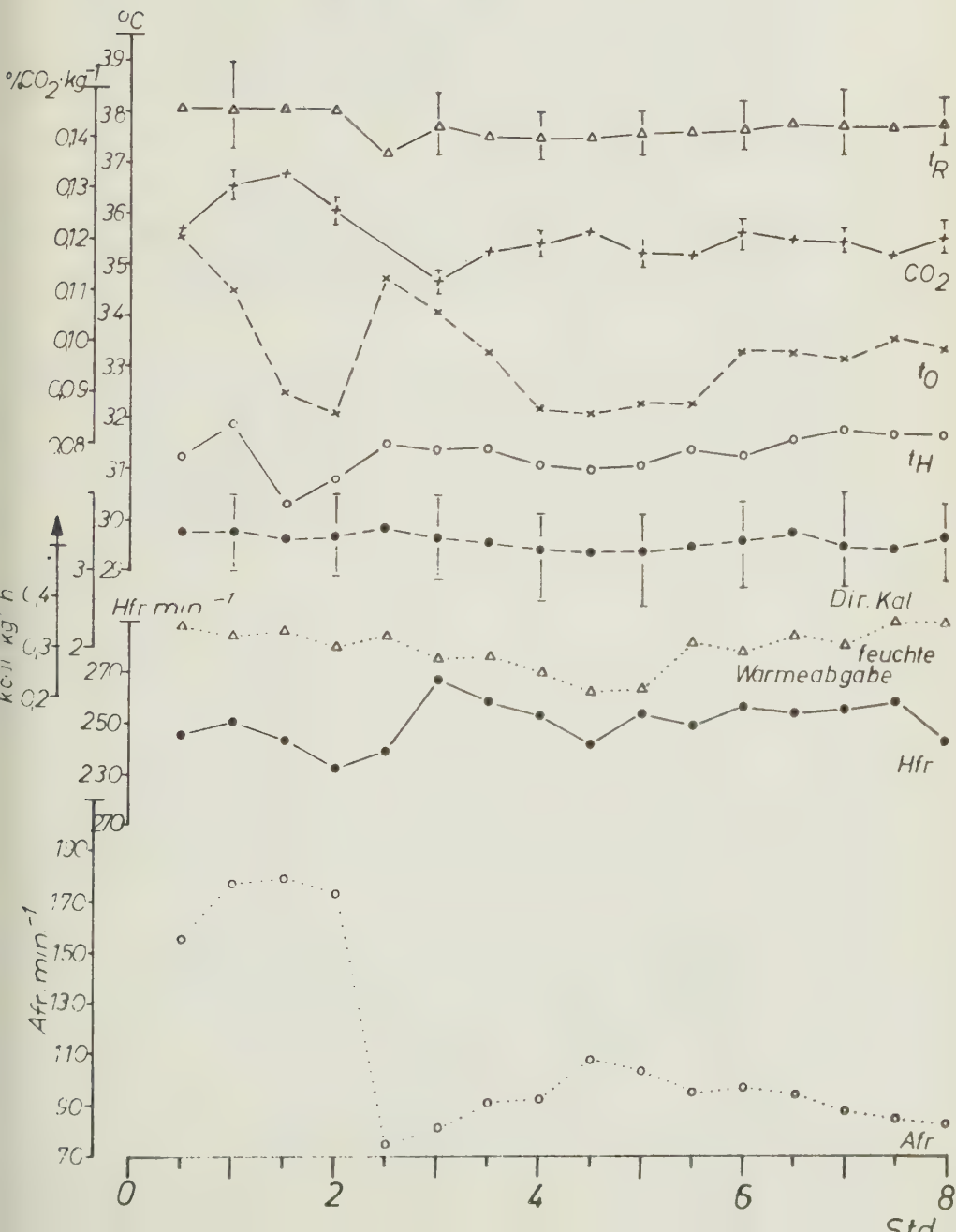
Im Gegensatz dazu setzte nach 2 1/2 Versuchsstunden eine Zunahme der feuchten Wärmeabgabe bis zum Versuchsende hin ein.

Auffallend war weiterhin ein gleichsinniger Verlauf von t_R und der CO₂-Abgabe. Die Meßdaten dieser beiden Testwerte fielen in den ersten 30 - 90 Minuten nach der Verabreichung des Medikamentes ab und erreichten trotz leichter Tendenz eines Wiederanstieges die Ausgangswerte bis zum Versuchsende nicht wieder.

Abb. 6 Ergebnisse der Chlorpromazin-Gabe bei 25°C

2mg/kg Chlorpromazin i.v.

n=8



Als weiteres Charakteristikum wurde festgestellt, daß sich die Hauttemperatur nicht wie in der Pyrogen-Testserie synchron zur Körperkern-Temperatur veränderte, sondern gegensinnig. Nach Injektion setzte ein deutlicher Anstieg ein und bis zum Versuchsende blieb die gemessene Temperatur mit ansteigender Tendenz auf höheren Werten, während im Körperkern tiefere Temperaturen als vor der Injektion gemessen wurden.

Die Gesamt-Wärmeabgabe zeigte keine großen Veränderungen; es waren lediglich Schwankungen um einen Mittelwert festzustellen, der ca. 1,5 Kcal unter dem bei kalter Umgebung lag.

Die Meßdaten der Hfr. zeigten in den ersten beiden Stunden deutliche Veränderungen. Nach Medikamentengabe stieg die Frequenzrate eine Stunde lang an, fiel in den darauffolgenden 1 1/2 h wieder ab und blieb bis zum Versuchsende deutlich oberhalb der Ausgangswerte vor der Injektion.

b. Versuchsergebnisse bei 13°C (Abb. 7)

Noch deutlicher wurde die temperatursenkende und stoffwechseleinschränkende Wirkung des CPZ unter Kältebelastung. Die Meßergebnisse zeigten eine Summation der depressiven Wirkung von kalter Umgebung und der Medikamenteneffekte.

Während der Abfall der Rektaltemperatur um über 2°C in den ersten beiden Versuchsstunden in der übrigen Versuchszeit nur zum Teil wieder kompensiert wurden, blieb die Hauttemperatur nach 4-stündigem Abfall auf den tiefen Werten konstant.

Deutlich waren die Veränderungen der Ohrtemperatur, die nach einer Zunahme um nahezu 6°C in den ersten 30 Minuten und nach folgendem Wiederabfall eine Stunde nach der Injektion zu stationären Werten führten, die deutlich über den Ausgangswerten lagen und bis zum Versuchsende nahezu konstant blieben.

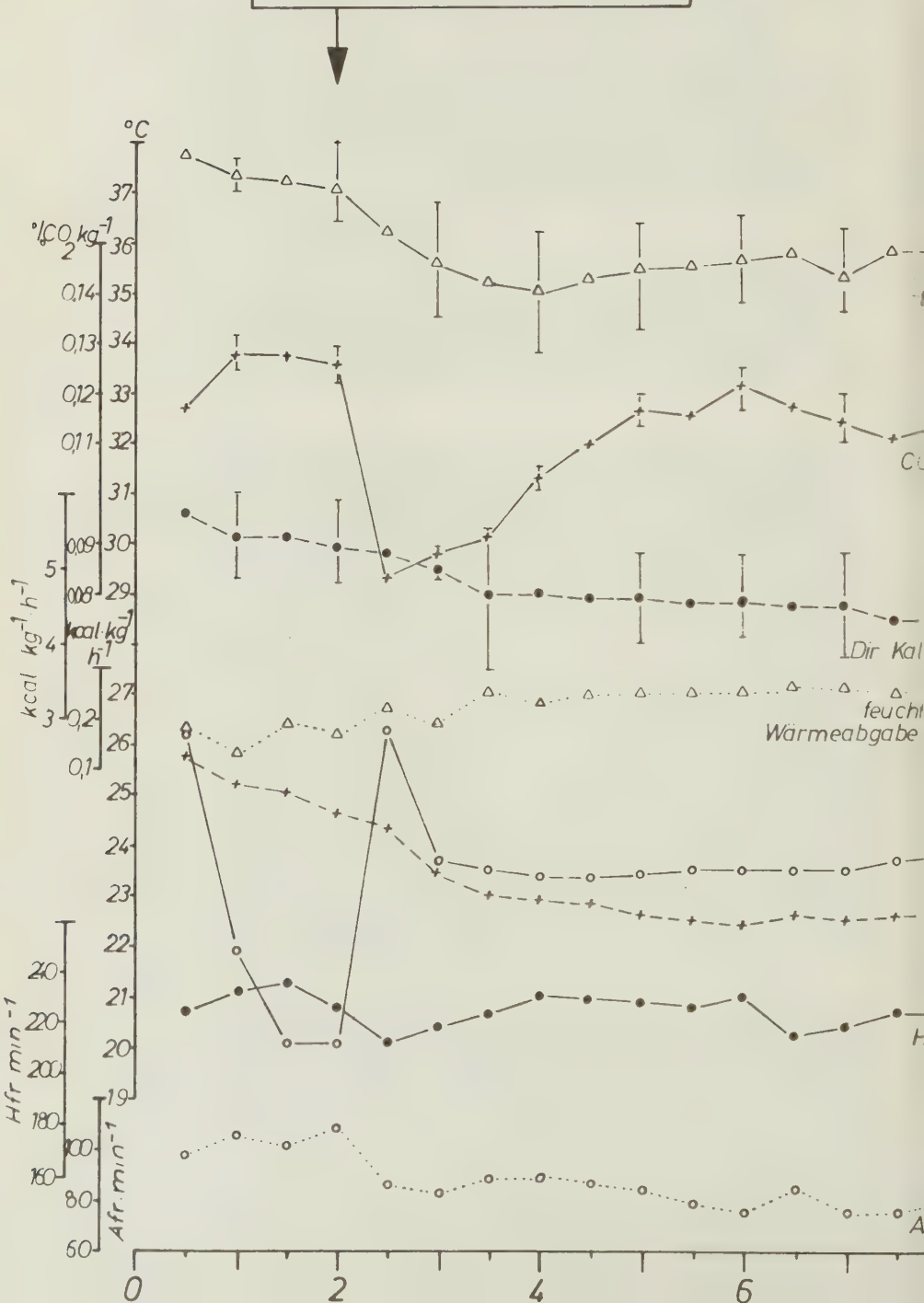
Besonders deutlich wurden in der kalten Umgebungstemperatur die depressiven Wirkungen des Pharmakons auf die Stoffwechselaktivität, da in den ersten 30 Minuten nach der Medikamenten-Gabe die gemessene CO₂-Abgabe um nahezu 35% sank. Jedoch hielt dieser Effekt nicht sehr lange an, denn nach weiteren 30 Versuchsminuten setzte ein Wiederanstieg ein - für den allerdings der starke Abfall der Körperkern-Temperatur ein entscheidender Reiz zu sein schien - der nach weiteren 3 Versuchsstunden beendet war und auf ein neues, etwas erniedrigtes Plateau abfiel.

Diese Temperatur- und Stoffwechselveränderungen bewirkten offenbar den signifikanten Abfall der Wärmeabgabe, da diese erst 1/2 h nach CPZ-Gabe einsetzte,

Abb.7 Ergebnisse der Chlorpromazin-Gabe bei 11°C

2mg/kg Chlorpromazin i.v.

n = 8



zu einem Zeitpunkt, an dem die CO_2 -Produktion ihr Minimum erreichte und die t_R schon ca. 1°C abgesunken war.

Die feuchte Wärmeabgabe wurde durch die Medikamentengabe gesteigert und erreichte 2 h p.I. bereits höhere stationäre Werte.

Da - durch die Umgebungstemperatur bedingt - Herz- und Atemfrequenz bei der Injektion schon minimale Werte anzeigten, ließen sich keine starken Medikamenteneffekte mehr darstellen; die Hfr. zeigte allerdings einen Anstieg der synchron zu der Zunahme der CO_2 -Produktion verlief, und die Afr. fiel deutlich, wenn auch nicht so stark wie bei 25°C , ab.

c. Versuchsergebnisse bei 29°C (Abb.8)

Die Bedeutung der Umgebungstemperatur für die Effekte, die durch ein Medikament erreicht werden können, zeigten sich ebenfalls deutlich bei den Testergebnissen unter Wärmebelastung, da das Pharmakon unter diesen Temperaturbedingungen nicht die bei 13°C und 25°C beobachteten Effekte hervorrief. Die Meßkurven zeigten eine deutliche Abflachung und Gradlinigkeit.

Im Gegensatz zu den Testergebnissen unter Kältebelastung schienen die Hauptauswirkungen des Medikamentes auf die Herz- und Atemfrequenz ausgeübt worden zu sein, denn die Herzfrequenz blieb nach einer starken Frequenzerhöhung in den ersten 30 Minuten konstant auf höheren Werten und die Atemfrequenz nach einem deutlichen Abfall der Frequenzrate auf tieferen Werten.

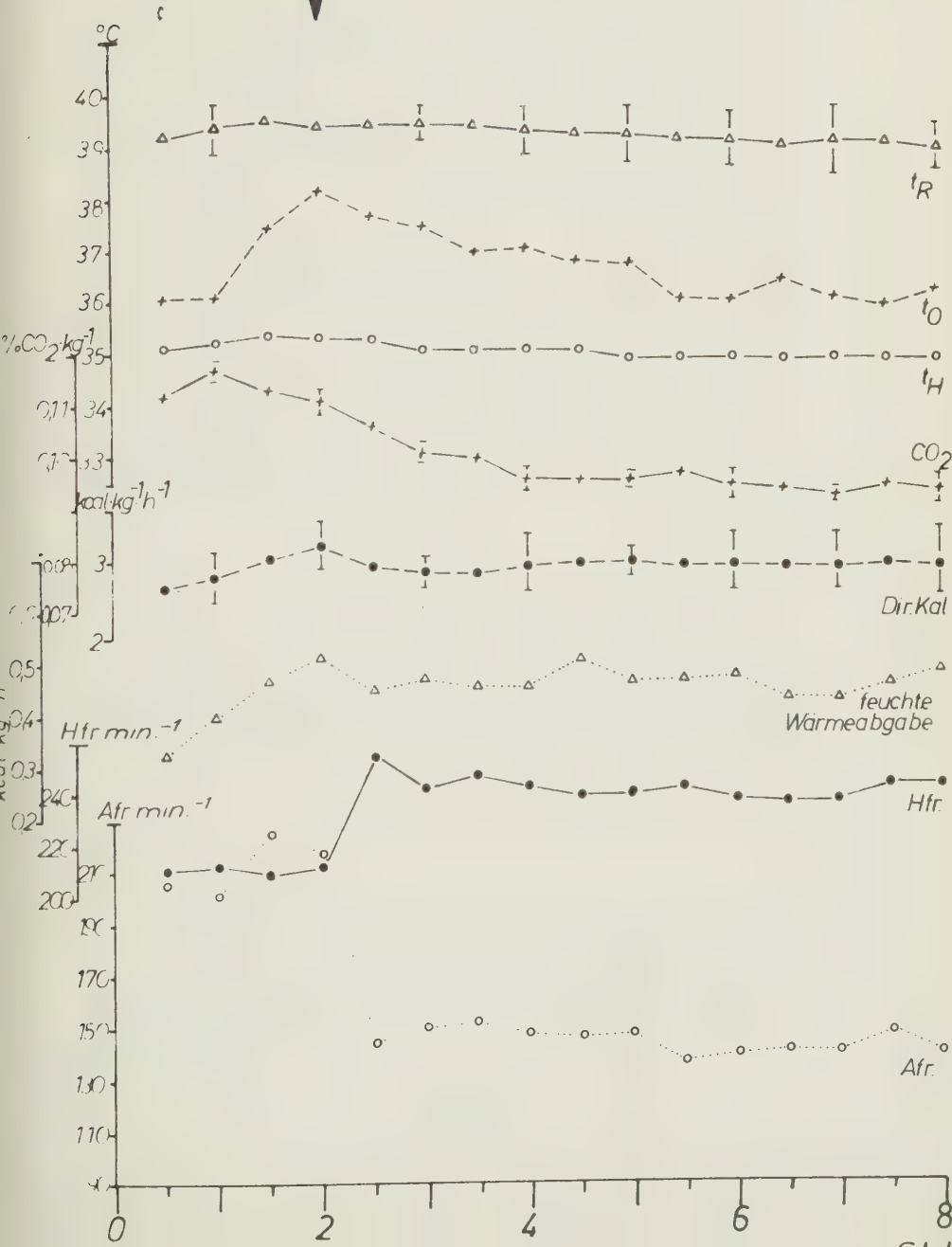
Die Registrierkurven von t_R , t_O , t_H und der CO_2 -Abgabe zeigten eine einheitlich abfallende Tendenz, die sich zwar mit unterschiedlicher Intensität vollzog und von geringfügigen Anstiegsphasen unterbrochen wurde, doch deutete die allgemeine Tendenz auf eine Unterbindung der Stoffwechselleistung und Senkung der Temperaturen nach der Gabe des Medikamentes hin.

Die Werte der Kalorien-Abgaben fielen allerdings nur in den ersten 60 Minuten ab und blieben dann auf den tieferen Werten stationär. Die feuchte Wärmeabgabe führte stärkere Schwankungen um einen gleichfalls konstanten Mittelwert aus, lag aber insgesamt betrachtet höher als bei 13°C und 25°C.

Abb.8 Ergebnisse der Chlorpromazin-Gabe bei 29°C

2mg/kg Chlorpromazin i.v.

n = 8



Zusammenfassung der Chlorpromazin-Ergebnisse

Besonders auffallend bei einem Vergleich der Testergebnisse sind die starken Auswirkungen der CPZ-Gabe auf die Körpertemperaturen, die Stoffwechsel- und thermoregulatorischen Vorgänge und die dazu geringfügigen Auswirkungen in warmer Umgebung. Diese Effektivitätsverminderung wird besonders bei den beobachteten Körpertemperaturen deutlich.

Obwohl besonders bei 25°C noch zu erkennen ist, daß nach den initialen Veränderungen in den ersten 60 Minuten nach 2-4 Stunden eine maximale Wirksamkeit auf die t_R erreicht wird und nach 3 1/2 h ein stufenweiser Wiederanstieg auf annähernde Ausgangswerte festzustellen ist, ist doch festzuhalten, daß besonders in kalter und warmer Umgebungstemperatur innerhalb der Versuchszeit die Ausgangswerte nicht wieder erreicht wurden.

Das deutet auf ziemlich einschneidende, zentralnervöse Einflüsse des CPZ hin, die auf lange Zeit hin die thermoregulatorischen Mechanismen sowie Stoffwechsel - und Kreislaufreaktionen so blokieren, daß eine Kompensation in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung des Pharmakons nicht mehr möglich ist.

4. Ergebnisse der Kombinationsgabe von (2mg/kg Chlorpromazin) + (1 µg/kg Pyrogen) i.v. bei 13°C, 25°C, 29°C

a. Versuchsergebnisse bei 25°C (Abb. 9)

Bei einer Kombinationsgabe der beiden Medikamente war ein Überwiegen der antipyretischen Effekte des Chlorpromazins feststellbar. t_R , t_H , feuchte Wärmeabgabe und Gesamt-Wärmeabgabe zeigten nach der Injektion niedrigere Werte an, wobei allerdings die Verminderung der CO₂-Abgabe um über 20% und der Abfall der Afr. um über 120 Az/Min besonders im Vordergrund standen.

Bei der Ohrtemperatur und der Herzfrequenz setzten die Veränderungen allerdings erst nach einem symptomlosen Intervall von 30 - 60 Minuten ein. Der weitere Verlauf der Ohrtemperatur-Veränderungen zeigte einen zweiphasigen Abfall mit deutlichen Minima bei 2 und 3 1/2 h p.I., die denen bei alleiniger Pyrogen-Gabe entsprachen.

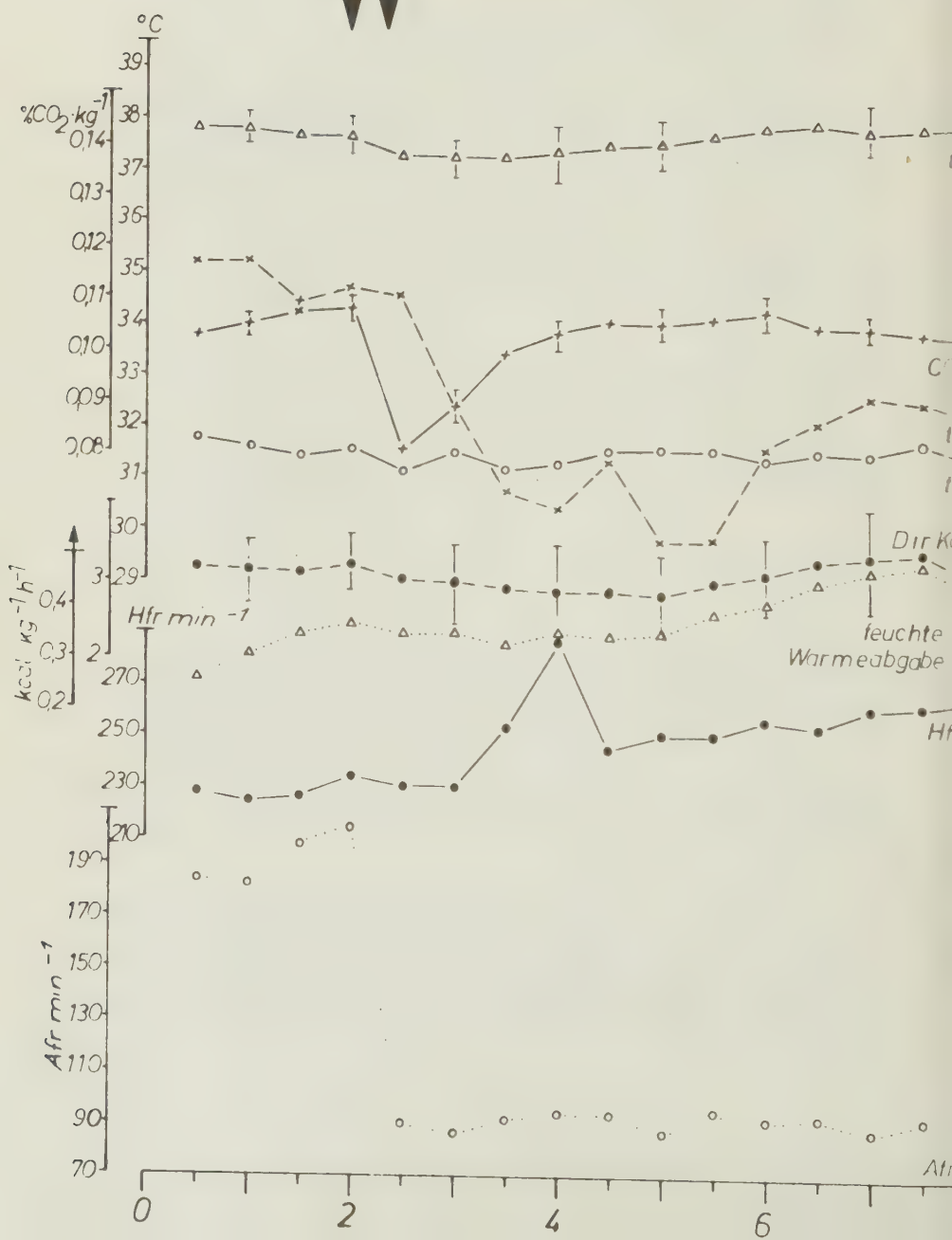
Während die initialen Veränderungen der Afr. nicht wieder kompensiert werden konnten und bis zum Versuchsende nur noch Schwankungen um tiefere stationäre Werte registriert wurden, waren bei den anderen Registrierkurven nach 2 - 3 h Effekte sichtbar, die auf die Verabreichung des Pyrogens und ein Nachlassen der CPZ-Aktivität hindeuteten.

Die Körperkern-Temperatur nahm wieder zu und erreichte 4 1/2 h nach Injektion ein leichtes Fiebermaximum; ebenso wiesen Gesamt-Wärmeabgabe und feuchte Wärmeabgabe einen Anstieg auf, der 5 1/2 h p.I. deutliche Maxima zeigten.

2mg/kg Chlorpromazin i.v.

n = 8

1ug/kg Pyrogen i.v.



In der Herzfrequenz-Kurve setzte nach anfänglich steilem Anstieg und Wiederabfall eine langsame aber kontinuierliche Zunahme der Werte bis zum Versuchsende ein. Auch die CO_2 -Abgabe erreichte 2 1/2 Stunden nach der Injektion stationäre Werte, die allerdings immer noch um 10% unter den Ausgangswerten lagen.

Somit wurde durch diese Testergebnisse deutlich, daß in den ersten beiden Stunden nach der Injektion die CPZ-Effekte überwogen und erst ab der 2. Versuchsstunde die Pyrogen-Auswirkungen zum Tragen kamen, die allerdings durch die CPZ-Effekte weitgehend unterdrückt wurden, so daß kein Fieber entstand.

Hervorzuheben ist auch, daß die Kombinationsgabe der beiden Medikamente so deutliche Auswirkungen auf den Organismus hatten, daß innerhalb der Versuchszeit die Ausgangswerte nicht wieder erreicht werden konnten.

b. Versuchsergebnisse unter Kältebelastung von
13°C (Abb. 10)

Das Übergewicht der CPZ-Effekte wurde durch die kalte Umgebungstemperatur so weit gesteigert, daß nur noch bei der CO₂-Abgabe und der Gesamtwärmeabgabe Regulationsvorgänge deutlich wurden.

Die starke Auskühlung des Körperkerns, die erst 4 h nach der Injektion sistierte, betrug über 4°C. Bei der gesamten Wärmeabgabe war eine kontinuierliche Verminderung bis zum Versuchsende hin zu beobachten, jedoch traten die Veränderungen erst nach einer 30-minütigen Latenzzeit ein.

Die starke Einschränkung der Stoffwechselleistung, deutlich gemacht durch eine Einschränkung der CO₂-Abgabe um ca. 45%, ging bereits nach 90 Minuten in einen Anstieg über, durch den die Ausgangswerte während der Versuchszeit nicht wieder erreicht wurden.

Aus der allgemein abfallenden Tendenz bei t_0 und t_H traten zwei deutliche Maxima - bei t_0 30 und 270 Min. p.I. und bei t_H 90 und 270 Min. p.I. - hervor.

Auch bei der Afr. und Hfr. wurde eine solche Zweigipfeligkeit aus einer abfallenden Tendenz heraus deutlich (die Hfr. hat 2 Minima bei 60 und 240 Min. und die Afr. bei 30 und 180 Min. p.I.).

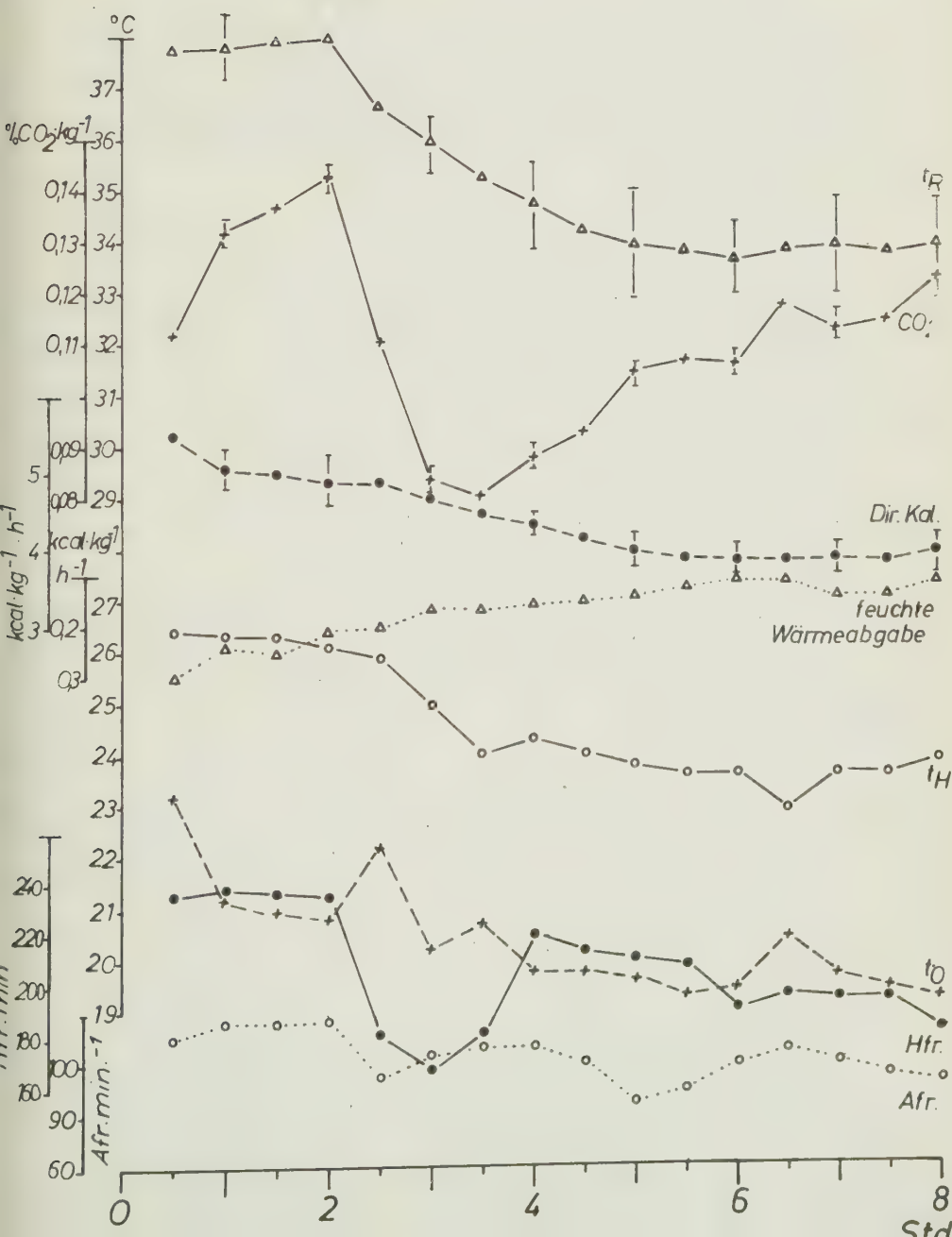
Die Testergebnisse zeigten, daß bei kalter Umgebungstemperatur die Pyrogen-Gabe bei gleichzeitiger Verabreichung von CPZ keinerlei stimulierende Einflüsse auf den Stoffwechsel und die Temperaturregulation der Kaninchen hatte, sondern sogar zu einer Verstärkung der CPZ-Effekte führte.

Abb. 10 Ergebnisse der Kombinations-Gabe bei 11°C

2mg/kg Chlorpromazin i.v.

1µg/kg Pyrogen i.v.

n = 8



c- Versuchsergebnisse unter Wärmebelastung von 29°C
(Abb.11)

Der einflußreiche Faktor der Umgebungstemperatur auf die Effektivität der Pharmaka wurde bei den Testergebnissen unter Wärmebelastung erneut sichtbar, wobei enge Beziehungen zu den Ergebnissen bei der Zimmertemperatur auftraten.

Obwohl die Veränderungen der Körperkern-Temperatur einen zweigipfeligen Kurvenverlauf ergaben, blieb bei der starken Abflachung der Amplituden gegenüber der alleinigen Pyrogen-Gabe der antipyretische Einfluß des CPZ bestehen.

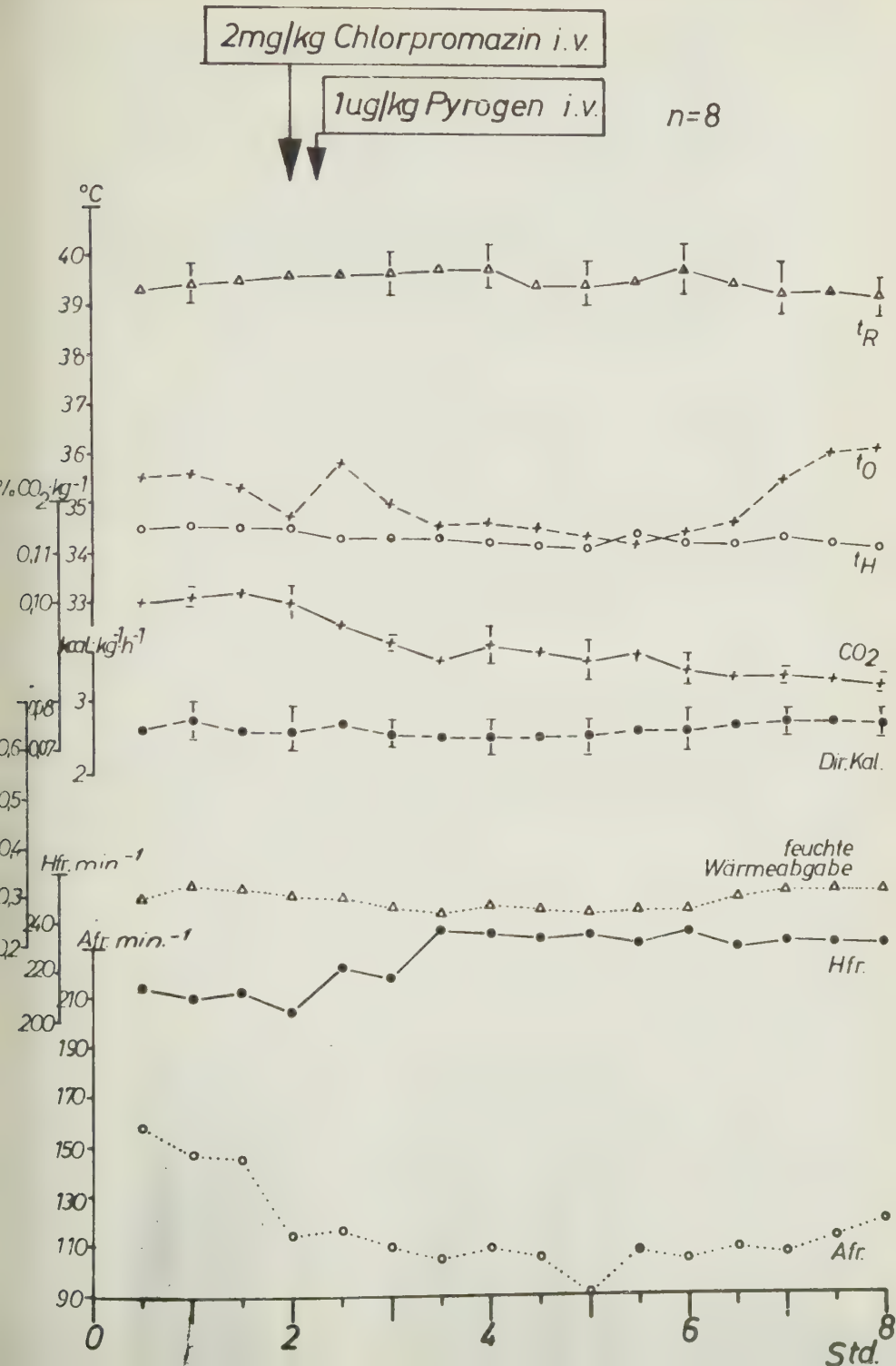
Bei der Hauttemperatur traten nur geringfügige, bis zum Versuchsende kontinuierliche Verminderungen auf. Das Absinken der Ohrtemperatur war stärker als bei der Testserie ausschließlich mit Teganhen, so daß hier eine Pyrogen-Wirkung anzunehmen war.

Auch die CO₂-Abgabe zeigte bis zum Versuchsende eine nahezu kontinuierliche Abnahme, so daß hier im Gegensatz zur Ohrtemperatur die CPZ-Wirkung im Vordergrund zu stehen schien.

Der Anstieg der Herzfrequenz auf höhere stationäre Werte vollzog sich nur noch stufenweise und nicht mehr so spontan wie bei alleiniger CPZ-Gabe. Die Afr. sank ebenfalls nicht mehr so deutlich auf tiefere stationäre Werte ab, so daß eine kombinierte Wirkung von Pyrogen und CPZ angenommen werden darf.

Die Gesamtwärmeabgabe, die erst gegen Versuchsende, parallel zum Wiederaufstieg der Ohr- und Hauttemperatur, zunehmende Werte aufwies, zeigte keine großen Schwankungen. Sie war insgesamt niedriger als bei 25°C und auch ge-

Abb. 11 Ergebnisse der Kombinations Gabe bei 29°C



ringer als bei alleiniger CPZ- oder Pyrogen-Gabe. Ähnliches gilt für die feuchte Wärmeabgabe, wobei hier allerdings die Veränderungen der Afr. in den letzten beiden Stunden ausschlaggebend zu sein schienen.

Somit vermochte unter Wärmebelastung die CPZ-Gabe die pyrogene Wirksamkeit der Lipopolysaccharide in den meisten Parametern zu unterdrücken, wenngleich die depressive Wirkung nicht so deutlich war, wie unter Kältebelastung.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Kombinationsgabe

Bei dieser Versuchsserie mit der Kombinationsgabe von LPS und CPZ wurde deutlich, daß - neben den anderen verschiedenen Temperatur- und Kreislauffeffekten, die auf Kälte- und Wärmestress zurückzuführen waren - das durch die Lipopolysaccharide erzeugte Fieber durch die CPZ - Applikation unterdrückt werden konnte. Dabei war die depressive Wirkung in der Kälte weitaus am stärksten und bei 30° C am schwächsten.

Die stark depressiven Effekte bei 13°C deuteten darauf hin, daß die Medikamente an ähnlichen Strukturen angriffen und somit eine Lähmung dieser thermoregulatorischen und stoffwechselaktiven Zentren einzutreten schien und zu einer derartigen Erniedrigung aller Temperaturwerte und Kreislaufdaten führte. Auch dem Pyrogen müssen daher depressive Komponenten zugeschrieben werden.

Bemerkenswert war der tendenzmäßig gleichartige Verlauf der Registrierkurven bei allen Temperaturzuständen, die - durch verschiedene Umgebungstemperatur bedingt - nur unterschiedliches Ausmaß besaßen. Somit kam eine temperaturbedingte unterschiedliche Stärke und Geschwindigkeit der Effekte zur Darstellung.

DISKUSSION

Die Besprechung der Ergebnisse erfolgt in drei Abschnitten:

1. Der Wärmehaushalt des Kaninchens unter Einwirkung von Lipopolysaccharid (LPS).
2. Der Wärmehaushalt des Kaninchens unter Einwirkung von Chlorpromazin (CPZ).
3. Der Wärmehaushalt des Kaninchens unter Einwirkung der kombinierten Gabe von CPZ und LPS.

1. Frühere Untersuchungen über die Wirkung von pyrogenem LPS auf das Temperaturverhalten (t_R , t_{OR} , Hfr, Afr) des Kaninchens hatten bei Zimmertemperatur von 22°C einen biphasischen Anstieg der Rektaltemperatur erkennen lassen. (HAAN u.a. 1960, 1963; SCHWARZMANN 1961)

Diese Biphasie ist Gegenstand vieler Untersuchungen geworden. Die einen nehmen an, daß das exogen eingeleitete LPS aus den Körperzellen einen endogenen Fieberstoff (EP) freisetzt, der für den gesamten Temperaturanstieg verantwortlich ist. (ATKINS 1960; ATKINS u.a. 1955; MAŠEK u.a. 1963; MARCUS 1958). Das würde einen einheitlichen Mechanismus für beide Fiebergipfel bedeuten.

Andere interpretieren ihre Beobachtungen so, daß das exogene Pyrogen den ersten und das endogene Ppyrogen den zweiten Fiebergipfel bildet (BENNETT 1953). Das würde implizieren, daß die Entstehung der beiden Fiebergipfel unterschiedlichen Mechanismen zugeschrieben werden könnte.

Auch die übrigen Meßgrößen (t_{OR} , Afr, Hfr) wiesen einen zweigipfligen Verlauf auf. Diese wurden als regulative

Größen bezeichnet, da sie in physikalisch-regulativer Weise mitverantwortlich für die Aufrechterhaltung der Kerntemperatur sind.

Die Ohrtemperatur stellt ein Indiz für die periphere Durchblutung dar, die Atemfrequenz steht im Dienste der Wärmeabgabe und übernimmt auch die Funktion der Schweißdrüsen beim Menschen. Die Herzfrequenz läßt als Parameter der Herz- und Kreislauffunktion Einflüsse dieses Systems im Dienste der Wärmeregulation erkennen (ASCHOFF 1960, 1971; CARLSON 1960; HALLWACHS u.a. 1961; HENSEL 1955, 1967).

Unter Einwirkung von Pharmaka ließ sich beobachten, wie einzelne Meßgrößen in Zusammenhang mit Erhöhungen oder Erniedrigungen der Kerntemperatur verändert wurden. Als problematisch erwies sich dabei, ob diese Änderungen auf einen zentralen oder peripheren Angriffspunkt der Pharmaka zurückgeführt werden konnten.

Allen diesen Untersuchungen haftete der Mangel an, daß keine quantitativen Aussagen über die Wärmeabgabe und die Wärmebildung gemacht werden konnten.

Die calorimetrische Analyse der Fieberreaktion ermöglichte quantitative Angaben über die Wärmeabgabe, die Messung der CO_2 -Produktion über die Höhe der Wärmebildung.

Bei 25°C - Umgebungstemperatur im Calorimeter wurden ähnliche Verläufe der Kerntemperatur und der regulativen Größen registriert, wie sie schon in früheren Arbeiten bei Zimmertemperatur von 22°C beschrieben worden sind.

In Übereinstimmung mit der Literatur ergab sich bei der Energiebilanz eine Einschränkung der Wärmeabgabe und eine Erhöhung der Wärmeproduktion für die Fieberreaktion. Die Entfieberung erfolgte durch Drosselung der Wärmebildung und durch Anstieg der Wärmeabgabe, wobei zuerst die Wärmeabgabe aktiviert wurde. Es zeigte sich, daß die Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur das Ausmaß der Wärmebildung und Wärmeabgabe variierte. So war in kalter Umgebungstemperatur ein hoher Wärmeverlust zu verzeichnen und dementsprechend eine starke Wärmebildung. Bei 25°C trat eine Verkleinerung dieser Größen ein, die bei 29°C noch geringer wurden. Die folgende Tabelle I gibt einen Überblick über die Veränderungen der Wärmebildung und Wärmeabgabe unter Einwirkung von LPS, CPZ und LPS + CPZ bei 13°C, 25°C und 29°C.

Unter Pyrogeneinwirkung in der Kälte ergab sich, daß die physiologischerweise als Folge der Kälteeinwirkung gesteigerte Wärmebildung unterbrochen wurde und erst nach zwei Stunden erneut anstieg.

Da nach der Theorie der Fieberlehre die Wärmeregulation auf einen höheren Wert eingestellt ist (LIEBERMEISTER 1875), wäre zu erwarten, daß die Tiere nach Pyrogeneinwirkung noch über das physiologische Maß hinaus Wärme gebildet bzw. die Wärmeabgabe stärker gesenkt hätten.

Eigentümlicherweise wurde der Anstieg der Wärmebildung durch Pyrogen unterbrochen und erst nach zwei Stunden wieder aufgenommen. Gleichzeitig fiel die Rektaltemperatur ab. Auch sie stieg erst nach zwei Stunden wieder an. Unter Annahme eines adrenergen Mechanismus der Wärmebildung ergibt sich die Tatsache, daß dieser Mechanismus durch Pyrogeneinwirkung unterbrochen werden kann.

Tabelle I

WÄRMEBILDUNG in % der Kontrollwerte			
UMGEBUNGS= TEMPERATUR	L P S	C P Z	LPS + CPZ
13°C	1. Gipfel: - 2,3 2. Gipfel: + 5,6	- 15,25	- 27,0
25°C	+ 4,25	- 4,6	- 6,8
29°C	+ 3,9	- 12,0	- 11,1
WÄRMEABGABE in % der Kontrollwerte			
UMGEBUNGS= TEMPERATUR	L P S	C P Z	LPS + CPZ
13°C	- 1,1	- 11,9	- 14,0
25°C	+ 4,74	- 1,0	- 6,9
29°C	+ 12,4	- 7,0	- 0,6

Auffallend ist zusätzlich, daß nach zwei Stunden doch eine verstärkte Wärmebildung einsetzte, zu einem Zeitpunkt der noch persistierenden Pyrogeneinwirkung.

Wie einleitend erwähnt, verlief die Pyrogenreaktion biphasisch. Der Anstieg der Wärmebildung bei 12°C erfolgte etwa zeitgleich mit dem Anstieg zum zweiten Fiebergipfel der normalen Fieberreaktion bei Zimmertemperatur (22°C). Es muß also die Abgrenzung einer nichtadrenergen von einer adrenergen Fieberphase in Betracht gezogen werden.

Bemerkenswert ist auch, daß das Maximum der CO₂-Produktion 3 1/2 Stunden nach der Pyrogeninjektion festzustellen war. Zu jener Zeit also, in der sonst der zweite Gipfel des Rektaltemperaturanstieges zu beobachten war. Man kann vermuten, daß die Wärmenproduktion hier mit der Bildung der zweiten Gipfels normaler Fieberreaktionen zeitgleich auftrat.

Im Gegensatz hierzu stieg die Herzfrequenz nach der Pyrogengabe sofort an und erreichte, wie bei Versuchen in Zimmertemperatur, nach einer Stunde ein erstes Maximum. Der Anstieg zum zweiten Maximum erfolgte zwar ebenfalls nach zwei Stunden, bildete aber nicht in gewohnter Weise einen pointierten zweiten Gipfel, sondern lief in einen stufenförmigen kontinuierlichen Anstieg aus, der auch dann noch anhielt, als CO₂-Produktion und Temperaturanstieg bereits in erneutem Abfall begriffen waren.

Auch das Verhalten der Ohrtemperatur war ungewöhnlich, da sie nicht in typischer Weise Gegenregulationen im Sinne einer biphasischen Fieberreaktion zeigte, sondern sich in gleicher Richtung wie die Rektal- und Hauttemperatur veränderte. Auch hier würde das gewohnte Bild eines adrenergen Mechanismus mit einer Vasokonstriktion nicht passen.

Nach den klassischen Fiebertheorien, ausgehend von LIEBERMEISTER (1875), geht die Fieberreaktion mit einer Verstellung des Sollwertes auf einen höheren Grad einher. Danach müßte erwartet werden, daß das Kaninchen unter Kältestress nach Pyrogeneinwirkung mehr Kalorien produziert als bei 25°C oder 29°C Umgebungstemperatur. Falls keine Wärmemehrproduktion zu beobachten sein würde, wäre eine stärkere Drosselung der Wärmeabgabe als bei 25°C und 29°C zu erwarten. Beide Möglichkeiten wurden tatsächlich realisiert, aber nur für den zweiten Fiebergipfel. Die vorliegenden Daten stehen daher in guter Übereinstimmung mit der klassischen Fieberlehre von LIEBERMEISTER.

2. Chlorpromazin zu untersuchen, dessen temperatur- und fiebersenkende Eigenschaften bekannt sind und dessen Wirkungen auf zentrale, besonders auch der Wärmeregulation dienende, Bezirke beschrieben worden sind, schien auch deshalb nützlich, da bisher noch kein schlüssiger Beweis über die Art der fiebersenkenden Wirkung vorlag. Im allgemeinen wurde der stoffwechselhemmende Effekt hervorgehoben (BERNHEIM 1959; BOHUS u.a. 1964; DAWKINS u.a. 1959, 1960; KARREMANN 1959; MUELLER 1967; OPITZ 1962), während über die Anteile der physikalischen Wärmeregulation wenig berichtet wurde.

Ein weiteres Problem betraf die Frage der sogenannten "histoplegischen" Wirkung (LABORIT 1963), d.h., ob die Substanz in der Lage ist, den minimalen physiologischen Stoffwechsel zu senken, oder ob nur durch die sedative Komponente dieser Substanz eine maximale Ruhigstellung des Tieres bewirkt wurde, so daß die Stoffwechsel-Depression lediglich als eine Folge völliger psychischer und physischer Entspannung anzusehen ist.

Während für eine histoplegische Wirkung keine sicheren Beweise vorliegen, der minimale Stoffwechsel nach CPZ lag noch in dem Bereich minimaler Umsätze von Kontrollversuchen, konnte der stoffwechselhemmende Effekt - gleich welcher Genese - als Ursache für die temperatursenkende Eigenschaft wiederholt, d.h. in allen drei Temperaturbereichen, verantwortlich gemacht werden.

Die physikalische Wärmeregulation, kenntlich am Verhalten der direkten Calorimetrie, zeigte unter CPZ keine starken Veränderungen. Lediglich zu Beginn der Pharmakonwirkung war bei 12° und 25° Umgebungstemperatur ein kurzfristiger Anstieg der Ohrtemperatur zu beobachten, der in die Gesamtbilanz nur während der ersten halben

Stunde geringfügig einging. Anschließend war kein physikalischer Regulationseffekt mehr zu erkennen, obgleich die Rektaltemperatur noch abfiel, so daß die Stoffwechselwirkung als Hauptursache anzusehen ist.

Bei 29°C Umgebungstemperatur war sogar eine leichte Einschränkung der gesamten Wärmeabgabe als Resultante des Abfalls der Hauttemperatur, der Ohrtemperatur und der Atemfrequenz zu beobachten, so daß hier die Dominanz des Stoffwechsels besonders hervortrat. Auffallend ist das differente Verhalten der einzelnen Parameter bei den geprüften Temperaturzuständen. So fiel die Herzfrequenz bei 12°C nach Medikamentengabe ab, während bei 25°C und 29°C ein Anstieg zu verzeichnen war; die Ohrtemperatur stieg bei 12°C und 25°C an, aber bei 29°C war ein kontinuierlicher und langsamer Abfall zu beobachten.

Die feuchte Wärmeabgabe vermehrte sich nur bei 13°C. Die Hauttemperatur senkte sich bei 13°C und 29°C und steigerte sich bei 25°C. Es stellt sich die Frage, wie dieses unterschiedliche Verhalten zu erklären ist und ob sich Anhaltspunkte für die zentrale oder auch periphere Genese der CPZ-Wirkung ergeben.

Wenn man annähme, daß bei einer Umgebungstemperatur von 13°C als Folge der Wärmegegenregulation eine adrenergen Reaktionslage vorläge, dann wäre verständlich, daß die Wirkung eines anti-adrenergen Pharmakons besonders deutlich zum Tragen käme. Tatsächlich weist die CPZ-Wirkung bei 13°C alle Kennzeichen einer antiadrenergen Wirkung auf: Abfall der Herzfrequenz, Herhöhung der Ohrtemperatur, Unterbrechung der Calorigenese (Anstieg der feuchten Wärmeabgabe?) geringer Abfall der Hauttemperatur (relativer Anstieg).

Bei Umgebungstemperaturen von 25°C und 29°C, bei denen kaum eine adrenerge Reaktionslage vorliegen dürfte, wäre eine wesentlich geringere antiadrenerge Reaktion zu erwarten. So erfolgte bei 25°C noch eine Erhöhung der Ohrtemperatur (bei 29°C nicht mehr), ein Anstieg der Hauttemperatur (bei 29°C nicht mehr), keine Zunahme der feuchten Wärmeabgabe (auch bei 29°C nicht), eine Acceleration der Herzfrequenz (auch bei 29°C), eine geringere Unterbrechung der Calorigenese (noch langsamer bei 29°C).

Auf die Frage, ob die Effekte zentral oder mehr durch peripheren Angriffspunkt zu verstehen sind, läßt sich folgendes ausführen: Die Geschwindigkeit und die koordinierte Reaktionsrichtung vielfältiger Parameter in einem System lassen einen übergeordneten Angriffspunkt für CPZ vermuten, wenn auch viele Einzelbefunde für isolierte periphere Wirkungen des CPZ mitgeteilt worden sind (OPITZ 1962). Verteilungsstudien haben zudem eine hohe Anreicherung in ZNS, und dort besonders in der formatio reticularis und im Hypothalamus, erwiesen (de JAMARILLO 1963), so daß der zentrale Angriffspunkt im Vordergrund zu stehen scheint, wenngleich periphere Wirkungen nicht zu widerlegen sind und vor allem zusätzlich in Betracht kommen. So hemmt CPZ in vitro den Sauerstoffverbrauch von unbefruchteten Seeigeleiern, von Hirnschnitten und Hirnhomogenaten. Hemmungen der Cholinesterase, Pseudocholinesterase, Cytochromoxydase, Adenosintriphosphatase, Abnahme der Peroxydaseaktivität, Hemmung des Nebennierenmarks sind beschrieben worden (BERNHEIM 1959; DAWKINS u.a. 1959, 1960; DESPHANDRE 1960; GOUDOT 1963; WEBSTER 1965).

Nach regelungstheoretischen Gesichtspunkten müßte erwartet werden, daß nach direkter Depression von Stoffwechselleistungen eine kompensatorische Verminderung

der wärmeabgebenden Mechanismen eintritt, was nicht der Fall war, so daß auch diese Betrachtung die Vermittlung eines zentralen über die formatio reticularis und den Hypothalamus erfolgenden Angriffs auf die Wärmeregulation wahrscheinlich macht.

3. Die kombinierte Anwendung von CPZ + Pyrogen ergab, wiederum temperaturabhängig, unterschiedlich gerichtete Wirkungen. Bei 13°C ergab sich eine Verstärkung der temperatursenkenden Eigenschaften des CPZ um das Doppelte, bei 25°C war kein wesentlich anderer Effekt als durch die Gabe von CPZ allein, und bei 29°C ein leicht zweiphasischer Verlauf der Fieberreaktion festzustellen. Während bei 13°C in nahezu allen Parametern eine Verstärkung der CPZ-Wirkung festzustellen war, gab sich bei den beiden anderen Temperaturbedingungen das Bild differenzierter:

Bei 25°C war zwar das Verhalten der Rektaltemperatur ähnlich, die Ohrtemperatur stieg aber nicht an, sondern zeigte eine typische biphasische Pyrogenreaktion. Auch die Gesamtwärmeabgabe ließ keinen initialen Anstieg erkennen, so daß nach einem dreistündigen leichten Abfall ein dreistündiger, etwas kräftigerer Anstieg folgte. Auch die feuchte Wärmeabgabe war größer. Der Abfall der CO₂-Produktion erschien höher, so daß die resultierende Rektaltemperatur aus einer stärkeren Depression der Wärmebildung und einer Einschränkung der Wärmeabgabe herührte.

Bei 29°C war eine geringere Wärmeabgabe zu verzeichnen, so daß ein leichter Anstieg der Rektaltemperatur folgte. Was läßt sich aus der Kombination von CPZ mit LPS ableiten?

Insgesamt betrachtet ließ sich bei 13°C eine Verstärkung der CPZ-Wirkung durch Pyrogen beobachten.

Bei 25°C waren geringe Anzeichen einer Pyrogenreaktion zu konstatieren, kenntlich am früheren Ansteigen der Rektaltemperatur nach initialem Abfall, an der biphasischen Ohrtemperatur-Reaktion, am stärkeren Anstieg der gesamten und feuchten Wärmeabgabe in der zweiten Hälfte der Temperaturreaktion.

Bei 29°C erschien die Pyrogenwirkung wieder etwas deutlicher als bei 25°C, da die Rektaltemperatur erst innerhalb der letzten zwei Stunden nach einer vorausgegangenen, schwach angedeuteten biphasischen Reaktion einen leichten Abfall zeigte.

Bei alleiniger CPZ-Gabe war innerhalb der ersten Stunde ein geringer Anstieg der Rektaltemperatur festzustellen; der von einem kontinuierlichen Abfall gefolgt wurde. Die Ohrreaktion bei der kombinierten Arzneimittelgabe war dementsprechend "pyrogenartiger".

Die CO₂-Kurven glichen sich weitgehend. Nur bei der Kombinationskurve waren in der allgemein abfallenden Tendenz kleine Anstiege, zeitkoordinativ zum Anstieg der Rektaltemperatur, zu beobachten.

Die CPZ - typische Atemdepression war nicht so stark ausgebildet. In Fortsetzung des oben dargelegten Gedankenganges könnte man folgern, daß Pyrogen den antiadrenergen Effekt des CPZ in der Kälte sehr ausgeprägt unterstützt (additive Wirkung), während in den beiden Temperaturzuständen, in denen die adrenerge Reaktionslage nicht vorherrschend zu sein scheint, die CPZ-Wirkung geringer ist und auch der Pyrogeneffekt nicht mehr additiv ist. Ähnliches gilt auch für 29°C.

Man müßte also folgern, daß CPZ und Pyrogen eine gemeinsame antiadrenerge Wirkungskomponente besitzen, die bei 13°C zur Wirkung kommt, während bei 25°C und 29°C die antagonistischen Effekte beider Substanzen, die offenbar nichts mit einer adrenergen Reaktionslage zu tun haben, sichtbar werden.

Es erhebt sich die Frage, ob aus den vorliegenden Befunden Hinweise für das Verhalten von Temperaturschwellen

zu finden sind.

Da der zentralnervöse Regler im Fieber auf einen höheren Sollwert verstellt ist, müßten nach Pyrogengabe die Meßwerte der Wärmebildung und Wärmeabgabe stärker ansteigen als bei Kontrollen, und nach Gabe von CPZ wäre - bei Annahme einer Sollwertverschiebung nach unten - das Gegenteil, eine Verminderung der wärmebildenden- und eine Erhöhung der wärmeabgebenden Vorgänge zu erwarten.

Unter Pyrogen setzte in der Kälte erst nach zwei Stunden die Wärmebildung auf einen höheren Wert ein, während die Wärmeabgabe sich nur wenig verminderte. Bei 25°C und 29°C war die Wärmebildung höher als bei Kontrolltieren, und die Gesamtwärmeabgabe war wenig eingeschränkt. Unter CPZ ließ sich für alle drei Temperaturzustände eine Einschränkung der Wärmebildung beobachten, während die Erhöhung der Wärmeabgabe in der Gesamtbilanz nicht ausgeprägt war. Es folgt daraus, daß für eine echte Schwellenverschiebung keine Anhaltspunkte zu finden waren. Es läßt sich vermuten, daß die Temperatursenkung durch Stoffwechselreduzierung vorwiegend auf einem zentralen Angriff beruhte, der offenbar durch dämpfenden Einfluß auf vegetative Kerngebiete in der Formatio Reticularis, im limbischen System und im Hypothalamus zu verstehen ist.

Auch periphere, stoffwechselsenkende Einflüsse mögen von Bedeutung sein, aber die Tatsache, daß keine echten Regulationsleistungen zu beobachten waren, in Verbindung mit pyrogenantagonistischen Wirkungen, legt nahe, daß eine ganze Kette zentral-nervöser Thermoregulationsleistungen abgeschwächt oder gelähmt wurden,

SCHLUSS

Bei der Diskussion der Versuchsergebnisse muß betont werden, daß diese Ergebnisse bei Kaninchen erzielt worden sind und Rückschlüsse über die Wirksamkeit eines Pharmakons von Kleintieren auf den Menschen nur unter gewissen Vorbehalten möglich sind.

Wie USINGER (1957) und HENSEL (1955) hervorheben, müssen mit abnehmender Tiergröße schon geringe Differenzen zwischen Wärmeabgabe und Wärmebildung zu einer zunehmenden Senkung der Körperkern-Temperatur führen. Auch L'ALLEMAND u.a. (1955), der bei Hunden unter CPZ-Einfluß nur eine geringgradige Abschwächung der Gegenregulation bei Wärmeentzug und keine Unterdrückung feststellte, macht die Schlußfolgerung von Ergebnissen bei Kleintieren auf den menschlichen Organismus fraglich.

Auch ein gewisser psychischer Einfluß durch den Vorgang der direkten kalorimetrischen Untersuchungsmethode auf die Tiere kann einschränkend berücksichtigt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Von August 1970 bis Mai 1971 wurde in 72 Versuchen an mischrassigen Kaninchen mit einem mittleren Gewicht von 3190 g in einem Gradienten-Calorimeter bei drei verschiedenen Temperaturzuständen (13°C, 25°C und 29°C) die Wirkung von Chlorpromazin (CPZ) und von pyrogenem Lipopolysaccharid (LPS) auf den Wärmehaushalt von Kaninchen untersucht. Dabei wurde die Rektal-, Ohr- und Hauttemperatur, Herz- und Atemfrequenz, CO₂-Produktion und die gesamte und feuchte Wärmeabgabe bestimmt. Es ergab sich:

1. Die Gabe von pyrogenem Lipopolysaccharid aus *salmonella abortus equi* erzeugte bei 25°C und 29°C einen zweiphasigen Fieberverlauf, dessen Maxima bei 1 1/2 Stunden und zwischen 3 - 4 Stunden lagen. Dabei fand bei 25°C und 29°C eine deutliche Erhöhung der Wärmebildung statt. Die Wärmeabgabe wurde in der ersten Fieberanstiegsphase eingeschränkt und erhöhte sich progredient zum Fieberende hin. Bei 13°C wurde zur Zeit der ersten Fieberphase ein Abfall der Körpertemperatur und der Wärmebildung beobachtet, während zwei Stunden nach der LPS-Injektion ein Anstieg der Wärmebildung und der Körpertemperatur einsetzte. Dieser Befund führte zu der Annahme einer heterogenen Fieberentstehung durch eine antiadrenerge und eine adrenerge Reaktionsphase.
2. Die Verabfolgung von Chlorpromazin zeigte in allen drei Temperaturbereichen eine Einschränkung der Wärmebildung und der Wärmeabgabe. Nur in der ersten halben Stunde nach der CPZ-Gabe war eine Erhöhung der Ohrtemperatur zu beobachten, die bilanzmäßig nur geringfügig in die Gesamtwärmeabgabe einging.

Als Folge dieser Effekte war ein Abfall der Rektaltemperatur festzustellen, bei 13°C um 2°C, bei 25°C um 0,75°C, bei 29°C um 0,5°C. Innerhalb der Versuchszeit von 6 Stunden wurde nur bei 25°C Umgebungstemperatur der Ausgangswert annähernd wieder erreicht.

3. Bei der gemeinsamen intravenösen Applikation beider Medikamente vermochte das LPS bei 13°C die CPZ-Wirkung additiv zu verstärken, bei 25°C wurde eine LPS-Wirkung andeutungsweise erkennbar und bei 29°C etwas deutlicher sichtbar. Auch diese Wirkungen wurden durch Senkung des Stoffwechsels, bei relativer Reaktionslosigkeit der Wärmeabgabe, hervorgerufen.
4. Als Ursache der CPZ-Wirkungen wurde hauptsächlich der zentralnervöse Angriffspunkt auf die formatio reticularis und den Hypothalamus angesehen. Wegen der additiven Wirkung von CPZ und LPS bei 13°C Umgebungstemperatur wurde eine gemeinsame antiadrenerge Wirkungskomponente beider Substanzen vermutet, die nur bei adrenergen Reaktionslagen des Organismus, wie sie z.B. der Kältereiz bewirkte, sichtbar wird. Eine zusätzliche direkte Wirkung des CPZ auf den Stoffwechsel konnte auf Grund der verwandten Methodik nicht ausgeschlossen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1- Aschoff, J. "Wärmehaushalt" aus -Lehrbuch der Physiologie des Menschen- Urban + Schwarzenberg, München-Berlin, 28. Aufl. I/331 (1960)
- 2- Aschoff, J. und Kramer, K. Energiehaushalt und Temperaturregulation Urban + Schwarzenberg, München Berlin-Wien, II/1 (1971)
- 3- Atkins, E. Pathogenesis of fever Physiol.Rev. 40/580 (1960)
- 4- Atkins, E. Wood, W.B.jun. Studies on the pathogenesis of fever Z.exp.Med. 101/519 (1955)
- 5- Atkins, E. Wood, W.B.jun. Studies on the pathogenesis of fever Z.exp.Med. 102/495 (1955)
- 6- Bennett, J.Z.jun. Beeson, P.B. Studies on the pathogenesis of fever J.exp.Med. 98/493 (1953)
- 7- Benzinger, T.H. Kitzinger, C. Direct calorimetry by means of gradient principles Rev.scient.Instrum. 20/849 (1949)
- 8- Benzinger, T.H. Huebscher, R.B. Minard, D. Kitzinger, C. Human calorimetry by means of gradient principles Rev.scient.Instrum. 12/1 (1952)
- 9- Bernheim, M.L. Antioxidant effect of chlorpromazine Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 102/660 (1959)
- 10- Bohus, B. Endröczy, E. Untersuchungen über die Wirkungen von Chlorpromazin auf das Hypophysen-Nebennieren-Rinden-System bei Ratten Endokrinologie 46/126 (1964)

- 11- Breuninger, H.
Schmidt, W. Über Blutdruckreaktionen auf
künstliche Hypo- und Hyperther-
mie und ihre Beeinflussbarkeit
durch Pharmaka
Arch.Exp.Path.Pharmak.225/251
(1955)
- 12- Bronstert, G. Beeinflussbarkeit der Regulations-
mechanismen am fiebernden Ka-
ninchen
Med.Diss.Marburg (1962)
- 13- Carlson, L.D. Nonshivering thermocontrol and
its endocrine control
Fed.Proc. 19 Nr.4,II/145 (1960)
- 14- Dawkins, M.J.R.
Judah, J.D.
Rees, K.R. The effect of chlorpromazin on
the respiratory chaine: Cyto-
chrome-oxidase
Biochem.J. 72/204 (1959)
- 15- Dawkins, M.J.R.
Judah, J.D.
Rees, K.R. The mechanism of action of
chlorpromazin
II. Reduced dyphosphorydine
nucleotid-cytochrom-c-reductase
and coupled phosphorylation
Biochem.J. 72/209 (1959)
- 16- Dawkins, M.J.R.
Judah, J.D.
Rees, K.R. Action of chlorpromazin
III. Mitochondrial adenosine-
triphosphatase and the adenosine-
triphosphate-adenosine-diphosphate-
exchange
Biochem.J. 76/200 (1960)
- 17- Desphandre, V.R.
Tiwasakar, H.V. Anti-adrenaline-action of
chlorpromazin and benactine
Indian J. med.Res. 48/478 (1960)
- 18- Dullenkopf, D. Unveröffentlichte Versuche d.
Pharmakologischen Institutes
Lahnberge, Marburg (1970)
- 19- Eichenberger, E. Fieber und endogene Hyperther-
mie durch pharmakol., immunol.
und physiol. Maßnahmen
Handbuch der Experimentellen
Pharmakologie-
Springer-Verlag, Berlin-Heidel-
berg-New-York XVI/15/215/(1966)

- 20- v.Euler,C. The physiologie and pharmakologie of temperature-regulation with particular reference to the chemical mediations
Proc.Sec.Int.Pharm.Meet.2/135
(1963)
- 21- Frowein,R.A.
Hirsch,H.
Kayser,D.
Krenkel,W. Sauerstoffverbrauch,Durchblutung und Vulnerabilität des Warmblütergehirns unter Megaphen
Arch.Exp.Path.Pharmak.226/62
(1955)
- 22- Goodmann,L.S.
Gilman,A. The pharmacological basis of therapeutics
4th Edition The Macmillan-Company, New-York (1970)
- 23- Göing,H. Die Bedeutung des endogenen Pyrogens beim Endotoxinfieber
Z.immun.Forsch.exp.Ther.
120/156 (1960)
- 24- Goudot,A. Structures Electroniques coupées des médiations chiniques du système nerveux central et de leurs tranquillisantes ou antidépressives
C.R.Acad.Sci., Paris 257/1503
(1963)
- 25- Grant,D.J. Latency of pyrogen-fever
Am.J.Phys. 173/47 (1953)
- 26- Haan,J. Neuere Erkenntnisse über die Natur und Wirkung pyrogener Substanzen
Pharm.Rundsch.2.Jahrg.Nr.5 (1960)
- 27- Haan,J.
Albers,C. Thermoregulatorische Reaktionen unter Pyrogeneinwirkung
Arch.Exp.Path.Pharmak. 238/78
(1960)
- 28- Haan,J.
Meyer,H.J. Zur Wirkung des Chlorpromazins auf das Lipopolysaccharid-Fieber des Kaninchens
Z.f.ges.exp.Med. 146/125 (1968)

- 29- Haan,J.
Schmidt,A.W. Pharmakologikal studies on the effect caused by pyrogens on rabbits
Proc.Sec.Int.Pharm.Meet. 2/221 (1963)
- 30- Hackenberg,U. Statistische Grundlagen zur Messung pyrogener Wirkung
Arch.exp.Path.Pharmak. 238/108 (1960)
- 31- Hallwachs,O.
Thauer,R.
Usinger,W. Zentrale, extracerebrale Auslösung der chemischen Temperaturregulation
Naturwissenschaften 48/458 (1961)
- 32- Hauschild,F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme,Leipzig
2. Aufl./736,922 (1960)
- 33- Hensel,H. Mensch und warmblütige Tiere aus -Temperatur und Lebens-
Precht,Christophersen,Hensel
Springer (1955)329
- 34- Hensel,H. Temperaturregulation
-Lehrbuch der Phvsilogie-
W.D.Weidel
Thieme Verlag Stuttgart/214 (1967)
- 35- Hofmeister,F. Über centrale, polysynaptische Reflexe des Kaninchens und ihre Beeinflußbarkeit durch Pharmaka
Arch.int.Pharmacodyn. 139/512 (1962)
- 36- Jacob,J.
Lafille,C. Antagonistes des l'Action Hyperthermisante du Lysergamide chez le lapin
Proc.Sec.Int.Pharm.Meet.2/249 (1963)
- 37- de Jamarillo,G.A.V. Study on the localisation of phenothiacines in dog brain
Guth,P.S.
Biochem.Pharmacol.12/525 (1963)

- 38- Jindal, M.N.
Dephandre, V.R. Neuromuscular blockade by some phenothiacines in dog brain Arch.int.Pharmacodyn.132/322 (1961)
- 39- Jori, A.
Bernardi, D.
Geraltini, S. Chlorpromazin and glucose-utilization Int.J.Neuropharmacol.3/553(1964)
- 40- Julich, H. Further studies on the effect of various drugs on the respiration Allerg.Asthma(Leipzig) 14/255 (1961)
- 41- Karremann, G.
Isenberg, J.
Szent-Gyorgyi, A. On the mechanism of action of chlorpromazine Science (N.Y.) 30/1191 (1959)
- 42- Kleiber, M. Body-size and metabolic-rate Physiol.Rev. 27/511 (1947)
- 43- Kollias, J.
Bullard, R.W. The influence of chlorpromazine on physical and chemical mechanism of temperature-regulation in the rat J.Pharm.Exp.Ther. 143/373 (1964)
- 44- Kreindler, A.
Zuckermann, E.
Striade, N.
Chinion, D. The action of chlorpromazine on the central and peripheral effects induced by cortical and reticular stimulation Arch.Int.Pharmacodyn.120/263 (1959)
- 45- Kreppel, E. Tierexperimentelle Untersuchungen zum zentralen Wirkungscharakter von Chlorpromazin, Imipramin und einigen Auxin-Derivaten Arzneimittelf.14 Suppl/559 (1964)
- 46- Kuschinsky, G.
Lüllmann, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Thieme Verl. Stuttgart 4.Aufl. /123 (1970)
- 47- Laborit, H. Drogues hyperthermisantes Proc.Sec.Int.Pharm.Meet.2/165 (1963)

- 48- L'Allemand, H.
Brendel, W.
Usinger, W. Über den Mechanismus der Chlorpromazin-(Megaphen)Wirkung auf die Temperaturregulation
Anästhesist 4/36 (1955)
- 49- Lawton, R.W.
Proudy, L.R.
Hardy, J.D. A Calorimetry for rapid determination of heat loss and heat production in laboratory animals
Rev. Scient. Instrum. 25/470 (1954)
- 50- Le Blanc, J.
Tousignal, P. Effect of adrenaline, noradrenaline and chlorpromazine on blood-pressure of normal and cold adapted animals
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 105/109 (1960)
- 51- Liebermeister, C. Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers
Verlag Vogel, Leipzig 341/(1875)
- 52- Lüstinec, K. The effect of some drugs on oxygen consumption in rats under basal condition and during cold stress
Physiol. bohemoslov. 11/343 (1962)
- 53- Maikel, R.D.
Stun, D.N.
Brodie, B.N. The role of autonomic nervous function in mammalian thermoregulation
Proc. Sec. Int. Pharm. Meet. 2/239 (1963)
- 54- Marcus, S.
Anselmo, G. Studies on bacterial pyrogenity I. Quantitative basis
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 99/359 (1958)
- 55- Mašek, K.
Rašková, H. Catecholamine-induced endotoxin-like fever
Proc. Sec. Int. Pharm. Meet. 2/219 (1963)
- 56- Masoro, E.J. Metabolic implication of cold adaption
Proc. Sec. Int. Pharm. Meet. 2/249 (1963)

- 75- Ulrich, W.D. Studies on the question of chlorpromazin-action
II. Temperature-regulation during chlorpromazine-action
Archs.int.Pharmacodyn.Thér. 167/90 (1967)
- 76- Ulrich, W.D. Oxygen-consumption and body-temperature of hyperthermic animals after administration of drugs in hypoxie
Archs.int.Pharmacodyn.Thér. 172/1 (1968)
- 77- Usinger, W. Respiratorischer Stoffwechsel und Körpertemperatur der weißen Maus in Narkose und unter Chlorpromazin Pflügers Arch.ges.Physiol. 265/365 (1957)
- 78- Vogel, G.
Tervooren, U. Über die Beeinflußbarkeit des Thyroxin-Effektes durch einige Neuroplegica
Med.Exp.(Basel) 4/59 (1961)
- 79- Wang, H.K.
Hanai, T.
Marke, S.
Wang, S.C. Effects of reserpine and chlorpromazine on the vasomotor center in the medulla oblongata of the dog
Pharmac.exp.Ther. 144/186 (1964)
- 80- Webster, R.A. The adrenaline activity of some phenothiazine derivatives
Brit.J.Pharmacol. 25/566 (1965)
- 81- Webster, R.A. Effects of naphenerine and chlorpromazine on motor nerve discharges in the rabbit
Brit.J.Pharmacol. 25/270 (1965)
- 82- Weil-Malherbe, H.
Posner, H.S. The effect of drugs on the release of epinephrine from andromedullary particles in vitro
J.Pharmacol.exp.Ther. 140/193 (1963)

- 83- Weis,B. Effects of amphetamine,chlor-
Laties,V.G. promazine and pentobarbital on
 behavioural thermoregulation
 J.Pharmac.exp.Ther.140/1 (1963)
- 84- Wellhöner,H.H. Zum Mechanismus des reflektori-
Hartmann,H. schen Atemstillstandes nach in-
Hauschild,F. travenöser Injektion von Chlor-
 promazin
 Naunyn-Schmiedebergers Arch.exp.
 Path.Pharmak.240/224 (1960)
- 85- Xavier,E. On some neural effects of chlor-
Timo,J. promazine and methaphethamine
 Archs.int.Pharmacodyn.Thér.
 147/512 (1964)

LEBENS LAUF

Am 5. September 1946 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Herbert Stursberg und seiner Ehefrau Erika , geb. Schulte in Remscheid-Lennep geboren. Ich bin das einzige Kind.

1953 wurde ich in die Ev. Volksschule "Am Eisernstein" in Remscheid-Lüttringhausen, dem Wohnsitz meiner Eltern, eingeschult, kam 1957 in die Sexta des "Röntgen-Gymnasium" in Remscheid-Lennep und legte dort am 4.2.1966 meine Reifeprüfung ab.

Anschließend absolvierte ich ein 8-wöchiges Kranken - pflegepraktikum an der "Ev. Nervenlinik Bergisch-Land" in Remscheid-Lüttringhausen und leistete einen einjährigen Grundwehrdienst im Sanitätsdienst der Bundeswehr ab.

Im Sommersemester 1967 wurde ich an der Freien Universität Berlin zum Studium der Zahnheilkunde immatrikuliert, legte dort im März 1968 meine naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, und im Oktober 1969 meine zahnärztliche Vorprüfung

Da ich beabsichtige, Facharzt für Kieferchirurgie zu werden, erhielt ich die gewünschte Zweiteinschreibung zum Studium der Humanmedizin.

Zum Sommersemester 1970 wechselte ich zur Philipps-Universität Marburg/Lahn, wo ich mein klinisches Studium der Zahnheilkunde und mein vorklinisches Studium der Humanmedizin beendete.

Seit August 1970 arbeitete ich im Pharmakologischen Institut Lehnberge an dieser Promotionsarbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

an der Freien Universität Berlin:

Clemens, Dohrmann, Eichner, Gauer, Grüsser, Haacke, Haberich,
Harndt jun., Hehring, Herrmann, v. Herrath, Hierholzer,
Jacobi, Jahr, Kaden, Körtge, Kümmel, Lenk, Lenz, Manecke,
Merker, Neubert, Pellnitz, Peters, Reinert, Schütte, Schulze,
Schwarz, Stein, Tammoscheit, Thiedemann, Wandelt, Wiemer

an der Philipps-Universität Marburg:

Engelhardt, Geus, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke,
Keil, Korb, Niemeyer, Pantke, Petry, Riecken, Rohen, Rupec,
Saalfeld, Schiff, Schmidt, Schnell, Seidel

